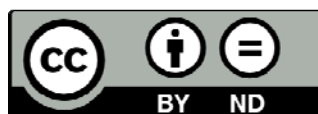




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Impacte de les alteracions anatòmiques intranasals
sobre els símptomes, la resposta al tractament mèdic
i la qualitat de vida en nens i adolescents
amb rinitis al·lèrgica persistent**

Meritxell Valls Mateus



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència *Reconeixement- SenseObraDerivada 4.0.
Espanya de Creative Commons.*

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia *Reconocimiento - SinObraDerivada 4.0.
España de Creative Commons.*

This doctoral thesis is licensed under the *Creative Commons Attribution-NoDerivatives 4.0.
Spain License.*

IMPACTE DE LES ALTERACIONS ANATÒMIQUES INTRANASALS SOBRE ELS SÍMPTOMES, LA RESPOSTA AL TRACTAMENT MÈDIC I LA QUALITAT DE VIDA EN NENS I ADOLESCENTS AMB RINITIS AL·LÈRGICA PERSISTENT

MERITXELL VALLS MATEUS



TESI DOCTORAL

BARCELONA 2018

UNIVERSITAT DE BARCELONA
Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia i
Especialitats Mèdico-Quirúrgiques



**IMPACTE DE LES ALTERACIONS ANATÒMIQUES INTRANASALS SOBRE
ELS SÍMPTOMES, LA RESPOSTA AL TRACTAMENT MÈDIC I LA
QUALITAT DE VIDA EN NENS I ADOLESCENTS AMB RINITIS
AL·LÈRGICA PERSISTENT**

Tesi presentada per Meritxell Valls Mateus per optar al títol de Doctora en Medicina per la Universitat de Barcelona, realitzada en la Unitat de Rinologia i Clínica de l'Olfacte, Servei de Otorinolaringologia de l'Hospital Clínic de Barcelona.

Directors: Dr. Joaquim Mulla i Miret
Dr. Franklin Santiago Mariño Sánchez

Tutor: Dr. Isam Alobid

Agraïments

En primer lloc, agrair als meus directors de tesi, els Drs. Joaquim Mollol i Miret i Franklin Santiago Mariño Sánchez, tot el recolzament i paciència que han tingut al llarg d'aquest projecte, sense la vostra guia i els vostres coneixements no hagués estat possible.

A tot l'equip del servei d'otorinolaringologia i d'al·lèrgia de l'Hospital Sant Joan de Déu per la seva ajuda i predisposició de treball.

Als meus companys i amics de l'Hospital Clínic de Barcelona per tot el que m'han ensenyat, per les experiències viscudes i per els seus consells.

A totes les persones que d'una manera o una altra m'han recolzat en la realització d'aquesta tesi doctoral. En especial als meus pares i germans, que han fet possible ser el que sóc i m'han donat el seu suport incondicional en tot moment; i a en Pau, per ser sempre al meu costat, per ajudar-me a no perdre els nervis i per fer-me somriure cada dia.

A tots, moltíssimes gràcies.

ÍNDEX

Llista de Publicacions	5
Llista de figures i taules	6
Abreviatures	7
I. Introducció	8
Capítol 1. Generalitats	9
1. 1. Importància de la respiració nasal	9
1. 2. Anatomia de las fosses nasals	11
1. 3. Desenvolupament embriològic i creixement nasal a la infància	12
1. 4. Fisiologia respiratòria nasal	14
Capítol 2. Rinitis Al·lèrgica	16
2. 1. Definició	16
2. 2. Classificacions	16
2. 3. Epidemiologia	17
2. 4. Fisiopatologia	18
2. 5. Diferències entre nens, adolescents i adults	20
2. 6. Diagnòstic	21
2. 7. Multi-morbiditats i Factors associats	22
2. 7. 1. Multi-morbiditats	22
a) Asma	23
b) Rinoconjuntivitis	24
c) Rinosinusitis aguda	24
d) Rinosinusitis crònica i poliposi nasal	25

e) Otitis mitjana serosa	26
f) Dermatitis atòpica	27
2. 7. 2. Factors associats a la Rinitis Al·lèrgica	27
a) Edat/Marxa al·lèrgica	27
b) Gènere	29
c) Ambientals	29
2. 8. Alteració de l'Olfacte a la Rinitis Al·lèrgica	30
2. 9. Tractament	31
a) Prevenció i evitació al·lèrgica	31
b) Educació del pacient i familiars	31
c) Tractament farmacològic	32
d) Immunoteràpia	35
2. 10. Qualitat de Vida (QdV)	36
a) Definició	36
b) Correlació entre QdV i símptomes	37
c) Instruments per a la mesura de la QdV (genèrics i específics)	38
Capítol 3. Alteracions obstructives nasals (AON)	39
3. 1. Definicions	39
3. 2. Epidemiologia	43
3. 3. Etiologia	44
3. 4. Diagnòstic	46
a) Història clínica / Anamnesi	46
b) Exploració física	47
c) Rinomanometria anterior i Rinometria acústica	48
e) Proves d'imatge.....	49

3. 5. Tractament quirúrgic de les AON en la rinitis al·lèrgica	50
3. 5. 1. Dismòrfia septal	50
3. 5. 2. Hiperplàsia de cornets inferiors	53
3. 5. 3. Hiperplàsia adenoïdal	57
3. 5. 4. Complex ostiomeatal	58
3. 6. Impacte de la rinitis al·lèrgica i les AON en la QdV de la població pediàtrica.....	58
II. Hipòtesi i Objectius	60
1. Pregunta Científica	61
2. Hipòtesis	61
2.1. Hipòtesi general	61
2.2. Hipòtesis específiques	61
3. Objectius	63
3.1. Objectiu general	63
3.2. Objectius específics per estudi	63
III. Treball Experimental	65
• Metodologia general i disseny de l'estudi	66
• Estudi 1. NODPAR - Alteracions obstructives nasals.....	70
<i>Nasal Obstructive Disorders induce medical treatment failure in Pediatric Persistent Allergic Rhinitis (The NODPAR Study).</i>	
Les alteracions obstructives nasals indueixen el fracàs del tractament mèdic en pacients pediàtrics amb rinitis al·lèrgica persistent (Estudi NODPAR).	
• Estudi 2. NODPAR - Qualitat de vida	81
<i>Nasal obstructive disorders impair health-related quality of life in adolescents with persistent allergic rhinitis: a real-life study.</i>	
Les alteracions obstructives nasals perjudiquen la qualitat de vida dels adolescents amb rinitis al·lèrgica persistent: un estudi en vida real.	

<ul style="list-style-type: none"> • Estudi 3. NODPAR - Dismòrfia septal 91 <p><i>Influence of Nasal Septum Deformity on Nasal Obstruction, Disease Severity and Medical Treatment Response among Children and Adolescents with Persistent Allergic Rhinitis.</i></p> <p>Influència de la dismòrfia septal en l'obstrucció nasal, la gravetat i la resposta al tractament mèdic de nens i adolescents amb rinitis al·lèrgica persistent.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Estudi 4. NODPAR - Pèrdua d'Olfacte 102 <p><i>Smell loss is associated with severe and uncontrolled disease in children and adolescents with persistent allergic rhinitis.</i></p> <p>La hipòsmia s'associa amb la rinitis al·lèrgica persistent greu i no controlada en nens i adolescents amb rinitis al·lèrgica persistent.</p>	
IV. Discussió	110
1. Fracàs del tractament mèdic en la PER pediàtrica	111
2. Qualitat de vida en nens i adolescents amb RA	112
3. Desviació septal i hiperplàsia de cornets en la RA	113
4. Impacte de les Alteracions Obstructives Nasals sobre l'olfacte i d'altres símptomes nasals	115
5. Impacte de la gravetat de la RA (ARIA-m) sobre la resposta al tractament i la QdV...117	
6. Impacte de les Alteracions Obstructives Nasals sobre les comorbiditats de la RA....118	
V. Conclusions	119
1. Conclusions específiques	120
2. Conclusions generals / Implicacions clíniques	121
VI. Bibliografia	122
VII. Annexos	136

LLISTA DE PUBLICACIONS

Estudi 1 (NODPAR - Alteracions obstructives nasals). Mariño-Sánchez FS, **Valls-Mateus M**, Ruiz-Echevarría K, Alobid I, Cardenas-Escalante P, Jiménez-Feijoo R, Lozano-Blasco J, Giner-Muñoz MT, Rodríguez-Jorge J, Haag O, Plaza-Martin AM, Mullol J. Nasal Obstructive Disorders induce medical treatment failure in Pediatric Persistent Allergic Rhinitis (The NODPAR Study). *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28:176-184. DOI: 10.1111/pai.12679. Impact factor: 4,137 / D1-Q1.

Estudi 2 (NODPAR - Qualitat de vida). **Valls-Mateus M**, Marino-Sanchez F, Ruiz-Echevarría K, Cardenas-Escalante P, Jiménez-Feijoo R, Blasco-Lozano J, Giner-Muñoz MT, Haag O, Alobid I, Martin AMP, Mullol J. Nasal obstructive disorders impair health-related quality of life in adolescents with persistent allergic rhinitis: a real-life study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28:438-445. DOI: 10.1111/pai.12724. Impact factor: 4,137 / D1-Q1.

Estudi 3 (NODPAR – Dismòrfia Septal). Mariño-Sánchez FS, **Valls-Mateus M**, Ruiz-Echevarría K, Alobid I, Cardenas-Escalante P, Jiménez-Feijoo R, Lozano-Blasco J, Giner-Muñoz MT, Rodríguez-Jorge J, Haag O, Plaza-Martin AM, Mullol J. Influence of Nasal Septum Deformity on Nasal Obstruction, Disease Severity and Medical Treatment Response among Children and Adolescents with Persistent Allergic Rhinitis. *Int J Ped Otolaryn.* 2017; 95:145-154. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017. Impact Factor: 1,305 / Q3.

Estudi 4 (NODPAR – Pèrdua d'Olfacte). Mariño-Sánchez FS, **Valls-Mateus M**, Haag O, Alobid I, Bousquet J, Mullol J. Smell loss is associated with severe and uncontrolled disease in children and adolescents with persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 (En premsa). DOI: 10.1016/j.jaip.2017.12.031. Impact Factor: 6,966 / D1-Q1.

LLISTA DE TAULES I FIGURES

- TAULES

Taula 1. Classificació m-ARIA de la RA en pediatria..... pàg. 18

Taula 2. Etiologia de l'obstrucció nasal.....pàg. 47

- FIGURES

Figura 1. Presentació dels símptomes en la marxa al·lèrgica.....pàg. 30

Figura 2. Algoritme de tractament en pacients no tractats utilitzant l'escala visual analògica (EVA) (adolescents i adults), publicat a les guies MACVIA-ARIA.....pàg. 34

Figura 3. Algoritme de tractament en pacients tractats utilitzant l'escala visual analògica (EVA) (adolescents i adults), publicat a les guies MACVIA.....pàg. 36

Figura 4. Àrees de Cottle.....pàg. 41

Figura 5. Tipus de desviació septal segons Mladina.....pàg. 42

Figura 6. Graus d'hiperplàsia de cornets segons Friedmann.....pàg. 43

Figura 7. Graus d'hiperplàsia adenoïdal segons Parikhpàg. 44

Figura 8. Rinoscòpia anterior i endoscopi nasal.....pàg. 50

Figura 9. *Out-fracture* o fractura lateral de cornet inferior.....pàg. 56

Figura 10. Ressecció submucosa del cornet inferior.....pàg. 58

Figura 11. Protocol de l'estudi NODPAR.....pàg. 69

ABREVIATURES

AON, alteracions obstructives nasals

CIN, corticoide intranasal

DS, dismòrfia septal

EVA, escala visual analògica

HA, hiperplàsia adenoïdal

HC, hiperplàsia de cornet

Ig, immunoglobulina

QdV, qualitat de vida

RA, rinitis al·lèrgica

PER, rinitis al·lèrgica persistent

RDF, radiofreqüència

RSC, rinosinusitis crònica

RSCaPN, rinosinusitis crònica amb pòlips nasals

RNM, rinomanometria anterior

Rac, rinometria acústica

NODPAR, acrònim de l'estudi sobre alteracions obstructives nasals en pacients pediàtrics amb rinitis al·lèrgica persistent (de l'anglès "*Nasal Obstructive Disorders induce medical treatment failure in Pediatric Persistent Allergic Rhinitis*")

ARIA-m, classificació de gravetat modificada d'ARIA

I. Introducció

Capítol 1. Generalitats

1. 1. Importància de la respiració nasal

Les principals funcions de les fosses nasals són el condicionament de l'aire, la fonació i l'olfacte. Aquest condicionament consisteix en escalfar, humidificar i filtrar l'aire de l'exterior perquè arribi als pulmons en condicions òptimes, i és també indispensable per al correcte funcionament de les cèl·lules caliciformes i glàndules seromucoses en la producció de la secreció nasal (Fabra, 2005 a).

El condicionament de l'aire per part de les fosses nasals té dues fases; en la inspiració, l'aire s'ha d'humidificar i escalfar, mentre que durant l'expiració, s'ha de assecar i refredar. Les raons per les quals la respiració nasal és superior a la oral són diverses; en primer lloc, l'anatomia estreta de les fosses nasals assegura el contacte entre l'aire circulant i la mucosa nasal. A més, els cornets disposen d'una rica xarxa venosa que facilita els canvis ràpids de volum per tal d'adaptar la temperatura i humitat de l'aire inspirat. Els vasos sanguinis situats a la submucosa de l'epiteli nasal presenten abundants anastomosis arteriovenoses, el que permet la regulació del flux nasal (Ogle, 2012). En augmentar el flux sanguini es produeix la congestió de la mucosa nasal, mentre que si la sang evita els vasos distals passant a través de les anastomosis, s'aconsegueix la descongestió nasal. Els sistemes nerviosos autònoms simpàtic i parasimpàtic, són els encarregats de regular l'aportació sanguínia a la mucosa nasal. Mentre el sistema simpàtic produeix una vasoconstricció amb la consegüent descongestió (mecanisme emprat per alguns fàrmacs descongestionants nasals), el sistema parasimpàtic produeix l'efecte contrari, augmentant el flux mitjançant vasodilatació (Cole, 1998).

En quant a la humidificació de l'aire inspirat, les abundants glàndules seroses localitzades a la part anterior de les fosses nasals aporten mitjançant secrecions la major part de l'aigua necessària. En l'expiració, en canvi, les fosses nasals retenen l'energia calòrica i el vapor d'aigua transportat per l'aire provinent dels pulmons (Proctor, 1977).

L'aire inspirat també passa per un procés de purificació durant el seu pas per les cavitats nasals. Aquesta neteja comença a nivell del vestíbul nasal, on hi ha uns pèls gruixuts anomenats vibrisses que estan dissenyats per atrapar grans partícules (2-3 mm de diàmetre) i a la vegada, poden desencadenar el reflex de l'esternut, durant el qual l'aire arriba a una gran velocitat i expulsa les partícules estranyes a l'exterior. Les partícules de menys d'un mil·límetre (mm) són

atrapades per la secreció nasal, que es troba per tota la superfície de les fosses nasals i té un gran poder adherent (Fabra, 2005a). Els elements més petits com ara les partícules de pol·len o pols, queden adherits també a la secreció nasal i són expulsats pel moviment de les cèl·lules ciliades de la mucosa respiratòria cap al vestíbul nasal o la nasofaringe. La suma de totes aquestes funcions fan que l'aire inspirat arribi a les vies respiratòries inferiors amb un notable grau de puresa, filtrant gran part de la contaminació a nivell nasal.

En quant a la funció fonatòria, les fosses nasals compleixen un paper essencial actuant com ressonant. Aquesta implicació del nas en la fonació, es posa de manifest en comprovar els canvis vocals davant la presència d'alguna patologia a nivell nasal, com per exemple davant d'un refredat comú (Bruno, 2001).

La darrera funció del nas és l'olfactòria. A causa de les escasses implicacions greus sobre la salut humana que comporta la seva absència, es tracta d'un dels sentits menys estudiats en els éssers humans. L'olfacte és el sentit més primitiu i el primer a aparèixer en l'escala evolutiva. La seva principal funció és informar-nos sobre potencials riscos (aliments en mal estat, fum, etc.) i sobre elements amb connotacions positives (per exemple aliments nutritius). En aquest sentit, els trastorns de l'olfacte poden arribar a ser frustrants, ja que poden afectar la capacitat de gaudir del menjar i d'apreciar aromes agradables, el que es tradueix en disminució de la qualitat de vida (Croy I, 2014; Alobid I, 2014). Diversos estudis han descrit que les olors poden influenciar l'estat anímic de les persones (Schiffman SS, 1995), la memòria (Hertz RS, 1995), la percepció de l'olor corporal d'altres persones (McBurney DH, 1976), el comportament (Baron RA, 1981), la fisiologia reproductiva i, fins i tot, les preferències a l'hora d'escollir parella (Wyart C, 2007; Havlicek J, 2009). Així doncs, encara que en l'era moderna els humans s'han tornat "visualment dominants", el sentit de l'olfacte segueix sent molt important. Per certes professions, com *gourmets*, xefs, enòlegs, perfumistes, bombers i treballadors del gas natural, l'olfacte és crític.

Cal afegir que els nounats, són respiradors nasals "obligats" durant els primers mesos de vida, és més, s'ha descrit que més del 50% dels lactants desaturen si es presenten una obstrucció nasal (Miller, 1985). Anatòmicament, la totalitat de la longitud de la seva llengua està en contacte amb el paladar dur i tou, i l'epiglotis està situada superior al paladar tou, el que dificulta la respiració oral (Keller, 2000). Aquesta configuració anatòmica permet que l'infant pugui respirar alhora que ingereix aliment fins que aprengui a respirar via oral durant les primeres 4-6 setmanes de vida (Gnagi, 2013). Així doncs, l'obstrucció nasal i la incapacitat per eliminar la secreció nasal poden provocar greus conseqüències en el nounat, incloent distrès respiratori, dispnea, alteració del cicle del son, augment del risc d'apnea obstructiva i dificultats

d'alimentació (Chirico, 2010). Donada la importància de la respiració nasal en aquesta etapa, una de les primeres accions sobre un el nou-nat és avaluar la permeabilitat nasal, pel que sovint s'utilitza un petit catèter (5 o 6 French) que es fa passar per ambdues fosses nasals fins a la nasofaringe per confirmar-ne la comunicació. La troballa d'una obstrucció a nivell anterior podria suggerir una estenosi de l'obertura piriforme, mentre que una obstrucció posterior (aproximadament 32 mm) obliga a descartar una atrèsia coanal (Gnagi, 2013).

1. 2. Anatomia nasal

Les fosses nasals són dues cavitats longitudinals situades a ambdós costats de la línia mitja, anteriorment s'obren a l'exterior per les narius i vestíbul nasal i per la part posterior comuniquen amb la rinofaringe a través de les coanes (Méndez-Benegassi, 2009). La porció visible del sostre de les fosses nasals està formada per la porció nasal de l'os frontal anomenada espina nasal superior i la làmina cribosa de l'etmoides. Sobre aquesta descansa a cada costat de la *crista galli* el bulb olfactori, que recull el sentit de l'olfacte a través dels filets olfactoris que perforen la làmina cribosa. El cos de l'esfenoide forma el límit posterior del sostre de les fosses. El terra de les fosses nasals està format per les apòfisis horitzontals o palatines del maxil·lar superior i l'os palatí, que al articular-se formen a més l'espina nasal anterior i posterior respectivament. La vora medial d'aquestes apòfisis s'eleva per formar la cresta nasal sobre la qual s'articula el vòmer, mentre que a l'espina nasal anterior s'articula el cartílag septal.

Les fosses nasals estan situades per sobre de la cavitat oral, per sota de la base del crani i medialment a les cavitats orbitàries, estant separades entre elles per l'envà o septe nasal. El septe nasal està format per un esquelet ossi i cartilaginós compost per la làmina perpendicular de l'etmoides, el vòmer i el cartílag quadrangular del propi septe. La funció específica del septe nasal és la de sosteniment de la piràmide nasal, permetent la correcta fisiologia nasal (Méndez-Benegassi 2009).

Mucosa nasosinusal

La gran majoria de la superfície de les fosses nasals està recoberta interiorment per periosti o pericondri i mucosa respiratòria. A nivell del vestíbul nasal hi ha epidermis, que en aquesta zona és especialment rica en fol·licles pilosos, glàndules sudorípares i glàndules sebàcies. Seguidament trobem una zona de transició amb una mucosa amb epitel·li cilíndric sense cilis

abans de donar pas a la mucosa respiratòria amb epitelí ciliat. La part més superior de les fosses nasals (cara inferior de la làmina cribosa, cara medial dels cornets superiors, part superior del septe i superfície medial dels cornets mitjans) està recoberta per mucosa olfactiva (Kern RC, 2000). La mucosa olfactiva conté diversos tipus de cèl·lules, incloent el cos cel·lular de les neurones receptores olfactives, les cèl·lules de sosteniment, les cèl·lules basals, i els conductes de les glàndules de Bowman (secreció mucosa).

L'epitelí respiratori nasal té un gruix d'uns 40-100 μm (Gil-Carcedo, 2005) i consta de quatre tipus de cèl·lules: cilíndriques ciliades, cilíndriques no ciliades, caliciformes i basals. Les cèl·lules cilíndriques ciliades augmenten en nombre a mida que es profunditza en la fossa nasal. Els *microvilli*, presents en les cèl·lules no ciliades, tenen capacitat de moviment, i la utilitzen per a mantenir el volum i viscositat del fluid periciliar, evitant embolics entre uns i altres, i també augmenten la superfície epitelial, de manera que faciliten els intercanvis entre la cèl·lula i el medi extern. Les cèl·lules caliciformes són les responsables de la producció del moc. Per últim, les cèl·lules basals, es situen sobre la membrana basal, tenen forma piramidal i són una reserva capaç de substituir qualsevol dels altres tipus cel·lulars mencionats anteriorment.

1. 3. Desenvolupament embriològic i creixement nasal a la infància

Embriologia

El desenvolupament nasal comença a la quarta setmana de gestació i està gairebé complet cap a la vuitena setmana. Dels cinc primordis facials, la prominència frontonasal és la principal estructura responsable del desenvolupament nasal. Les cèl·lules del neuroectoderm de la cresta neural migren a la prominència frontonasal i formen les placodes olfactives, que s'aniran invaginant per formar l'anomenat sac nasal, que és l'esbós de la fossa nasal primitiva. Les fosses nasals primitives es troben envoltades per cèl·lules mesenquimals, que proliferen fins convertir-se en els processos nasals laterals medials i laterals (Losee, 2004, Williams, 1998; Rontal, 1977; Sadler, 2009). Els processos medials acaben fusionant-se, contribuint a la formació de l'envà nasal i les cruces medials. Els processos nasals laterals es converteixen en els ossos propis nasals, els cartílags laterals superiors i les cruces laterals (Rontal, 1977; Sadler, 2009).

Creixement nasal

En els nadons el septe nasal cartilaginós s'estén des de l'esfenoide fins a la columel·la i l'ossificació del cartílag septal s'inicia prop de la base anterior del crani. El cartílag septal dels nounats i dels adults difereix. En els adults més del 60% de l'envà nasal està format per os, que prové de l'ossificació endocondral (làmina perpendicular) i desmal o intramembranosa (vòmer). Aquests mecanismes biològics condicionen que el septe cartilaginós creixi bastant durant els dos primers anys de vida, quedant-se pràcticament estable posteriorment. El creixement de les altres parts del septe nasal, especialment la làmina perpendicular de l'etmoides, continuaran fins més enllà de la pubertat (Van Loosen, 1998).

Externament, el nas pediàtric sol tenir un angle nasolabial major que l'adult, amb menys projecció de la punta i del dors nasal (Bae, 2013). A més, els nadons tenen un major ratio cartílag/os en comparació amb els adults. Com ja s'ha comentat, el cartílag septal del nounat s'estén des de la punta nasal a la base del crani i les estructures òssies es troben relativament subdesenvolupades. Al naixement, la làmina perpendicular de l'etmoïdes està absent i el vòmer és rudimentari. Entre els 6 i 8 anys, el creixement del septe nasal en global es deu principalment al desenvolupament de la placa perpendicular de l'etmoides per l'ossificació del cartílag septal a nivell de la unió condroetmoidal (Poublon, 1990; Van Loosen, 1998). De manera similar, en els primers anys de vida, els cartíl·lags laterals superiors s'estenen sota de la longitud completa dels ossos nasals i després van retrocedint en sentit caudal (Van Loosen, 1996). Totes aquestes diferències anatòmiques respecte els adults són aspectes importants a tenir en compte per l'otorinolaringòleg pediàtric, especialment si es decideix intervenir quirúrgicament al pacient.

El creixement nasal continua fins a l'inici de l'edat adulta amb certes fases d'acceleració del creixement, les dues més importants es produeixen els 2 primers anys de vida i durant la pubertat (Funamura, 2014). La fi del creixement nasal es dona aproximadament dels 12 als 16 anys en les noies i dels 15 als 18 anys en els nois (Akguner, 1998; Van der Haijden, 2008). Per aquesta raó, els otorinolaringòlegs tradicionalment han retardat la cirurgia nasal electiva fins als 15-16 anys d'edat en les noies i els 17-18 anys d'edat en els nois.

D'altra banda, cal tenir en compte que existeix una relació entre la respiració nasal i el desenvolupament dels diàmetres transversals de la mandíbula superior. En aquest sentit, l'alteració de la funció nasal, conseqüència per exemple d'una deformitat del septe nasal, condueix a una respiració oral, el que podria produir trastorns mandibulars i una posterior maloclusió dental (Ceroni, 2006).

1. 4. Fisiologia respiratòria nasal

El flux aeri que passa per les fosses nasals ve regulat per diferents factors: factors anatòmics estàtics com ara el septe nasal, que delimiten sobretot la trajectòria del corrent aeri, i factors dinàmics variables, determinats per variacions de l'àrea de secció de la piràmide mòbil fibrocartilaginosa. Aquests canvis es produeixen principalment per la mobilitat de les ales nasals, la vàlvula nasal i fenòmens vasomotors en la mucosa nasal dels cornets; tot això modifica la dinàmica del flux aeri que travessa les fosses nasals (Fabra, 1992; West, 1981; Proctor, 1977; Dishoeck, 1939).

El corrent aeri nasal pot ser tant de tipus laminar, com turbulent, depenent de l'àrea nasal o de la fase de la respiració en la qual ens trobem. Durant una respiració en repòs el flux d'aire és predominantment laminar. Si aquest flux persistís en tot l'arbre respiratori, el contacte entre l'aire circulat i la mucosa respiratòria es veuria reduït i, amb ell, l'intercanvi de calor, humitat i partícules, empitjorant per tant el condicionament d'aquest aire inspirat. Amb augments de la ventilació entra major quantitat d'aire incorrectament processat. Aquest fenomen es veu parcialment compensat per una major dispersió del flux, una major i més ràpida barreja amb el volum residual pulmonar, i un major contacte amb la superfície mucosa. Per aquest motiu les fosses nasals posseeixen estructures (vàlvula nasal, cornets i meats) que canvien aquest flux laminar convertint-lo en turbulent. La turbulència es produeix principalment després de passar l'estret del vestíbul nasal i augmentarà amb la velocitat del flux aeri.

Adicionalment, les fosses nasals actuen com a òrgan creador de resistències (el 50% del total de resistències de l'arbre respiratori), el que té una repercussió en l'intercanvi gasós i en la fisiologia circulatòria de la respiració (Fabra, 2005). Dins de les fosses nasals, el punt de major resistència es localitza a nivell de la vàlvula nasal, la qual genera aproximadament el 70% de les resistències de les fosses nasals i el 30% restant es produeix a l'àrea turbinal (els cornets).

Les resistències nasals, a més de tenir una marcada relació en la ventilació i perfusió pulmonar, també desencadenen reflexes relacionats amb el sistema límbic, fet que juga un paper destacat en la sensació subjectiva de benestar (Fabra, 2005).

Cicle nasal

El cicle nasal és un mecanisme fisiològic pel qual els cornets i les àrees erèctils del septe nasal, es congestionen i descongessionen alternadament. Els cicles es succeeixen en períodes de 30

minuts a 4 hores i estan influenciats per nombrosos factors com ara les condicions climàtiques, la postura o l'edat. El cicle nasal, és més marcat en la gent jove i va disminuint amb l'edat. El mecanisme regulador d'aquest cicle és poc conegut però es pensa que està controlat per interconnexions dels centres vegetatius perifèrics com els ganglis estrellat i esfenopalatí. El control central d'aquest cicle es situa a nivell de l'hipotàlem, que regula l'augment o disminució de la compliança nasal en funció de les necessitats d'oxigen o d'eliminació de diòxid de carboni de l'organisme (Fabra 2005).

Capítol 2. Rinitis Al·lèrgica

2. 1. Definició

La rinitis al·lèrgica, segons les guies ARIA (Bousquet 2012), es defineix clínicament pels símptomes causats per la resposta inflamatòria mediada per després de l'exposició de les membranes mucoses nasals a al·lèrgens inhalats. Els símptomes de la rinitis al·lèrgica inclouen la rinorrea (drenatge nasal anterior o posterior), congestió nasal, pruija nasal i esternuts, i inclús pèrdua de l'olfacte. La conjuntivitis sovint acompanya la rinitis al·lèrgica (Perkin 2015).

ETIOLOGIA. Aquests al·lèrgens poden ser de diferents orígens: àcars de la pols o escarabats, pòl·lens d'herbes (gramínies, gespa), plantes (parietària i altres ortigues) i arbres (plataner d'ombra, olivera, xiprer) al camp, fongs, animals domèstics (gat, gos, hámster, conill, cavall), al·lèrgens laborals (farines, animals de laboratori, làtex, vins), i una àmplia varietat de proteïnes al·lèrgèniques més infreqüents però que cal investigar en cada cas concret. En el cas de no poder identificar els al·lèrgens responsables parlem de rinitis no al·lèrgica (Bousquet, 2008).

2. 2. Classificacions de la rinitis al·lèrgica

Per a caracteritzar la malaltia es van desenvolupar les guies clíniques *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) (Bousquet 2008). Aquestes guies classifiquen la rinitis al·lèrgica (RA) en base a la durada dels símptomes (intermitent o persistent) i en base a la seva gravetat en lleu i moderada-greu. Jáuregui et al. (2011) van validar aquesta classificació en nens de 6-12 anys. Valero et al. (2007 a) van introduir un criteri modificat (m-ARIA) que diferencia els pacients moderats dels greus segons el nombre d'ítems afectats, valorant les alteracions en el son, l'afectació de les activitats laborals o escolars i d'oci, així com l'existència de símptomes molestos (Taula 1). La classificació de gravetat modificada d'ARIA (ARIA-m) ha estat validada i s'ha demostrat útil per a diferenciar els tres fenotips de gravetat tant en pacients tractats com no tractats (Valero, 2010) i en població pediàtrica (Montoro, 2012). Aquesta validació de la classificació de gravetat m-ARIA va ser realitzada en 1.269 pacients en 271 centres espanyols. Quan s'utilitza la classificació original ARIA, el 10,1% dels pacients té una RA lleu i el 89% una RA moderada / greu. El criteri ARIA-m és capaç de discriminar entre pacients moderats (59,5%) i greus (30,4%).

Taula 1. Classificació m-ARIA de gravetat de la RA en pediatria (Montoro 2012)

Classificació de la Rinitis Al·lèrgica	
Segons la durada:	
INTERMITENT → símptomes presents ≤ 4 dies a la setmana o durant ≤4 setmanes consecutives	
PERSISTENT → símptomes presents >4 dies a la setmana i >4 setmanes consecutives	
Segons la gravetat:	
Ítems	<ul style="list-style-type: none"> - Alteració de la son - Afectació de les activitats quotidianes, d'oci i / o esportives - Afectació de les tasques escolars o del rendiment laboral - Els símptomes són molestos
LLEU → cap dels ítems està present	
MODERADA → el pacient presenta 1-3 ítems	
GREU → el pacient presenta els 4 ítems	

2. 3. Epidemiologia de la RA

La RA és la malaltia crònica de la infància més freqüent als països desenvolupats. Diversos estudis epidemiològics han indicat que la prevalença de RA ha augmentat progressivament durant les últimes tres dècades en els països desenvolupats i industrialitzats fins el punt que actualment afecta fins a 40% de la població arreu del món (Bousquet J, 2008, 2009). A Europa el 23-30% de la població pateix RA (Bachert 2006; Bauchau 2004) i als EUA el 12-30% dels individus (Nathan, 2008 a). La prevalença de RA estacional és més alta en nens i adolescents que en adults, mentre que la RA perenne sembla ser més comú en els adults (Izquierdo, 2013).

Respecte a la població pediàtrica, segons l'estudi ISAAC fase III (Aït-Khaled, 2009) la prevalença mitjana general dels símptomes de rinoconjuntivitis era del 14,6% en nens de 13 a 14 anys. Els autors van observar una variació en la prevalença de símptomes greus entre els centres hospitalaris (rang del 0,0-5,1%) i les regions (el 0,4% a l'oest d'Europa al 2,3% a l'Àfrica), amb una major prevalença principalment en països d'ingressos mitjans i baixos, especialment a l'Àfrica i Amèrica Llatina. Pel que fa als nens de 6 a 7 anys, la prevalença mitjana va ser del 8,5%, i també es van observar grans variacions entre regions, països i centres. Respecte a la prevalença de RA a Espanya, segons l'estudi ISAAC (Elwood, 2005), arriba fins al 8% en el grup d'edat de 6-

7 anys i del 22,6% al 35,8% en els de 13-14 anys (Nieto, 2011), podent fins i tot ser superior, ja que es considera una entitat infra-diagnosticada. Clàssicament la RA s'ha descrit com una malaltia sense importància "excepte pels que la pateixen" (Badía, 2005), però precisament per la seva alta prevalença, per l'impacte sobre la qualitat de vida de les persones i per la càrrega socioeconòmica, és actualment un problema sanitari mundial.

2. 4. Fisiopatologia

Factors de risc

a) Genètics: El factor de risc més ben definit per a la RA és la presència d'antecedents familiars d'al·lèrgia. Els factors genètics relacionats amb la rinitis no s'han estudiat tant exhaustivament com aquells que participen en l'asma o l'atòpia, però sí que s'han identificat diversos gens. Un estudi xinès recent (Song, 2016) fet en població pediàtrica entre 1 i 16 anys ha identificat una associació entre els polimorfismes de nucleòtid únic PTPN22 i CTLA-4, i la RA amb o sense asma en nens, el que suggereix la possible implicació d'aquests gens en la susceptibilitat a la RA i l'asma.

b) Entorn: L'important augment en la prevalença de la RA en les últimes dècades s'ha observat principalment en països desenvolupats i en zones urbanes, el que es relaciona amb la hipòtesi de la higiene.

La *hipòtesi de la higiene* proposa que l'exposició reduïda a infeccions en els primers anys de vida augmenta el risc de desenvolupar malalties al·lèrgiques incloent la RA. Matheson et al. (2009) van examinar l'associació entre els marcadors de la hipòtesi de la higiene i la RA desenvolupada abans i després dels 7 anys d'edat. Van estudiar l'exposició als germans, les infeccions, l'amigdalectomia i la residència en un ambient rural durant la infància com a factors de risc per a la RA. Els autors van trobar que la major exposició acumulativa als germans abans dels 2 anys estava inversament associada amb la RA d'aparició precoç. El risc de patir una RA abans dels 7 anys també va disminuir amb l'augment de les infeccions virals durant la infància. Pel contrari, l'amigdalectomia abans dels 7 anys va augmentar el risc de RA. Cap d'aquests factors estava associat amb l'aparició de RA després dels 7 anys de vida. Així doncs, sembla que l'exposició a factors rellevants en la hipòtesi de la higiene són predictors per al desenvolupament d'una RA en els primers anys de vida, però no per a la RA d'inici més tardà.

Un anàlisi de l'estudi ISAAC fase III (Strachan, 2014) conclou que l'associació inversa entre el major nombre de germans (especialment germans grans) i la prevalença de RA és principalment un fenomen dels països més rics, mentre que la major gravetat dels símptomes en les famílies més nombroses és un fet més generalitzat a nivell mundial i independent de la renda per càpita.

Etiopatogènia de la obstrucció nasal a la rinitis al·lèrgica

Els mediadors alliberats en el procés al·lèrgic i els seus efectes s'associen directament amb la presentació del quadre clínic. Així, la vasodilatació induïda es tradueix en congestió nasal, l'augment de la permeabilitat vascular en rinorrea, i la irritació del sistema nerviós autònom en pruíja i esternuts.

L'obstrucció nasal és la sensació subjectiva de bloqueig al pas d'aire per les fosses nasals. No és infreqüent però, trobar casos on aquesta sensació subjectiva no s'acompanya d'un augment en les resistències nasals, fet que ha estat extensament estudiat (Alobid, 2011). Exemples evidents d'aquesta discrepància els trobem en alguns casos post-quirúrgics, quan s'ha ressecat una gran part o totalment els cornets inferiors, i per tant, existeix un pas ampli per les fosses nasals, però el pacient té una sensació clara d'obstrucció nasal. Aquesta sensació subjectiva ve donada per la pèrdua de sensibilitat a nivell local, i per tant, el subjecte no percep que l'aire està circulant. Per altra banda, cal dir que una gran part dels casos d'obstrucció nasal es deuen a la presència d'alteracions anatòmiques (desviació septal i/o hiperplàsia de cornets) i a processos inflamatoris (rinitis, rinosinusitis crònica, poliposi nasal o tumors) (Alobid, 2011).

L'obstrucció nasal és el símptoma més rellevant de la RA i un dels principals motius de consulta dels pacients. Shedden et al. (2005) van estudiar els símptomes de 2.355 pacients amb RA, i el 85% referia obstrucció nasal, que categoritzaven en grau (40%), moderada (36%) i lleu (25%). A més a més, l'obstrucció nasal va ser el símptoma més problemàtic i el que més volien prevenir el 50% dels adults i el 63% dels cuidadors dels nens.

El procés inflamatori de la RA cursa amb diversos esdeveniments immunològics a nivell local i sistèmic que venen desencadenats per l'activació del mastòcit després de l'estimulació del receptor de la IgE per part de l'al·lèrgen (Alobid, 2011). De fet, la provocació nasal amb histamina desencadena els símptomes d'obstrucció nasal i una disminució del flux respiratori, ja que indueix vasodilatació i augment de la permeabilitat vascular. En aquest sentit, cal recordar que els cornets disposen d'una important xarxa microvascular, el que fa que siguin cossos

erèctils, congestionant-se i descongestionant-se seguint el cicle nasal, que està regulat pel sistema autonòmic neurovegetatiu. Com s'ha mencionat anteriorment, hi ha diversos factors que poden alterar el cicle nasal: condicions atmosfèriques, climàtiques, posició corporal, edat, canvis hormonals i fàrmacs. La mucosa nasal conté nombroses terminacions nervioses sensibles, simpàtiques i parasimpàtiques, que regulen l'activació reflexa glandular i l'alliberació de neuropèptids relacionats amb la inflamació neurogènica (substància P, pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina, neuroquinina A), els quals també poden contribuir a la obstrucció nasal.

En els pacients amb cornets inferiors voluminosos, hi ha evidències de la contribució de la mucosa a aquest creixement. Estudis histològics suggereixen la combinació de diversos mecanismes com la hiperplàsia cel·lular, l'edema i la congestió vascular per explicar l'augment de volum. En canvi, no s'ha trobat hipertròfia cel·lular (Framer, 2006). En el cas d'una rinitis aguda la principal causa de l'augment del cornet és l'ompliment dels sins venosos, fet que es reduirà mitjançant l'aplicació d'un descongestionant tòpic. Per altra banda, en casos de rinitis crònica hi pot haver fibrosi tissular deguda a una resposta inflamatòria crònica i això és més difícil de solucionar mitjançant fàrmacs. En aquests casos, és possible que l'única opció per al tractament de l'obstrucció nasal sigui la cirurgia dels cornets inferiors (Framer, 2006).

2.5. Diferències entre RA en nens i adults

Recentment s'ha publicat un estudi (Izquierdo-Domínguez, 2017) analitzant les diferències entre nens i adults que conclou que la RA en nens es més intermitent, més greu, amb menys símptomes però amb més comorbiditats que en adults. La majoria dels nens (76,5%) presentaven alguna comorbiditat, sent la conjuntivitis la més freqüent, seguida de l'asma i la dermatitis atòpica. A més, els autors també van trobar una forta associació entre RA i asma per a les dues poblacions d'edat.

La congestió nasal és el símptoma més molest de la RA tant en nens com en adults. Els símptomes de la RA poden provocar complicacions físiques i mentals, com ara trastorns del son en la infància i l'adolescència que poden associar-se a alteracions en el rendiment escolar, el comportament i l'atenció. En adults, la RA afecta la productivitat laboral (Izquierdo-Domínguez, 2013).

Finalment, el tractament de la RA en nens, adolescents i adults és similar, amb algunes petites diferències, especialment en menors de 6 anys (Izquierdo-Domínguez, 2013; Bousquet, 2016; Brozek, 2017).

2. 6. Diagnòstic

El diagnòstic de la rinitis és fonamentalment clínic. La història familiar d' al·lèrgia, l'estacionalitat dels símptomes, la coincidència de símptomes oculars i nasals, i la relació clínica amb l'exposició a epitelis, a pòl·lens o a la pols domèstica, són dades clíniques amb alt valor predictiu en el diagnòstic de sospita de RA.

En els nens és habitual que la RA s'infradiagnostiqui o que els símptomes s'atribueixin a un quadre catarral recurrent (Van Cauwenberge, 2005). El desconeixement del diagnòstic pot associar-se a una morbiditat significativa. És important que els pares detectin la clínica, per exemple, l'obstrucció nasal pot fer que l'infant respiri per la boca, presentant roncs mentre dorm. L'afectació crònica pot dur a un desenvolupament facial anòmal (fàsies al·lèrgica) amb una mala oclusió dental i la boca oberta contínuament per la insuficiència respiratòria nasal (d'Ascanio, 2010; Jefferson, 2010; Harari, 2010). Els nens no tractats amb una respiració oral poden desenvolupar cares llargues i estretes, paladar estret i alt, maloclusió dental, alteració dels incisius i altres alteracions facials. A més a més, no dormen bé a causa de de l'obstrucció respiratòria, i aquesta alteració de la son pot afectar negativament el seu creixement i rendiment acadèmic. Els nens afectats sovint són diagnosticats erròniament de trastorns de dèficit d'atenció i d'hiperactivitat (Jefferson, 2010). És per això que és important establir un diagnòstic precoç, per tal d'evitar complicacions, minimitzar les comorbiditats i sobretot, millorar la qualitat de vida del pacient i dels cuidadors.

És poc freqüent que la RA es presenti abans dels 2 anys d'edat (Izquierdo, 2013). Els nens amb RA moderada i greu poden presentar una respiració sonora, roncs, i fins i tot hipòsmia (Langdon, 2016). També és habitual observar trets facials característics d'una respiració nasal dificultosa, com ara tenir la boca oberta contínuament, els llavis esquerdats, la mucosa gingival hipertrofiada, una cara llarga, maloclusions dentals i les anomenades ulleres al·lèrgiques. Així mateix poden mostrar signes de pruija, per exemple, la "salutació al·lèrgica", quan es freguen el nas de manera repetitiva sovint deixant una marca transversal al dors nasal (Berger, 2004).

Per tal de confirmar el diagnòstic de RA, s'aconsella realitzar de forma preferent proves cutànies de punció intraepidèrmica o prick-test, que tenen el major grau d'eficiència, sempre que es triï un panell de aeroal·lèrgens clínicament rellevants. Sinó es pot fer una determinació d'IgE específica sèrica enfront a aeroal·lèrgens (Bousquet, 2008; Valero, 2007 b). Actualment, la detecció d'IgE específica enfront dels al·lèrgens majoritaris pot ajudar a aclarir el diagnòstic en els pacients polisensibilitzats. En qualsevol dels casos, cal valorar el grau de rellevància clínica

dels resultats obtinguts amb aquestes exploracions complementàries i la seva concordança amb l'anamnesi.

En nens en edat preescolar el diagnòstic diferencial de la RA inclou la rinitis infecciosa (vírica en general), els cossos estranys, les variacions anatòmiques incloent l'atrèsia de coanes unilateral, l'obstrucció nasal per hiperplàsia adenoïdal, tumoracions benignes (tumors dermoides, meningoencefalocele), la fibrosi quística o la discinèsia mucociliar (Van Cauwenberge, 2005). En els nens més grans i adolescents, la hiperplàsia de cornets inferiors o la desviació septal, els traumatismes facials (hematoma septal, fractura dels ossos propis), les fístules de líquid cefaloraquídi i la rinitis medicamentosa també han de ser patologies considerades.

Per tal de valorar els símptomes de la RA, les guies MACVIA-ARIA (Bousquet, 2016) van definir una RA ben controlada quan l'EVA total de símptomes nasals (mitjana d'obstrucció nasal, prurit, esternuts i rinorrea) era ≤ 2 cm (sobre 10 cm). Així mateix l'EVA total de $\geq 5/10$ cm s'estableix com a punt de tall per definir la refractarietat al tractament mèdic i classificar els pacients en responedors/parcialment controlats (≤ 5 cm) o no responedors/no controlats (>5 cm).

2. 7. Multi-morbiditats i factors associats

2. 7. 1. Multi-morbiditats

Diversos estudis epidemiològics han demostrat que la RA s'associa freqüentment a múltiples malalties (concepte de multi-morbiditat; Cingi 2017), el que indica que no es tracta d'un trastorn aïllat, sinó que és part d'un procés sistèmic que precisa d'una estratègia terapèutica coordinada.

En un estudi (Castillo, 2011) amb 5.616 pacients asmàtics procedents de les consultes d'Atenció Primària, Al·lèrgologia i Pneumologia de diferents àrees de la geografia espanyola es va trobar que un 75% dels pacients presentava símptomes nasals (rinitis). Els pacients amb asma i rinitis eren més joves (41,3 vs. 50,4 anys; $p < 0,0001$) i l'asma era menys greu. A més a més, van trobar una correlació entre la gravetat de l'asma i de la rinitis ($p < 0,0001$). L'atòpia es va associar significativament amb la presència de rinitis (OR: 4,80; [IC 95%] 4,2-5,5) i la comorbiditat amb la rinitis es va associar amb un major nombre d'exacerbacions de l'asma ($p < 0,001$).

Un altre estudi multicèntric i multidisciplinari realitzat a Espanya (Ibáñez, 2013) en població pediàtrica amb RA, va evidenciar que el 76,5% dels pacients presenta una altra malaltia associada a la rinitis, sent les més freqüents la conjuntivitis (53,6%), l'asma (49,5%), la dermatitis

atòpica (40%), la rinosinusitis crònica (26,1%), l'otitis mitjana (23,8%) o la hipertròfia adenoïdal (17,3%).

Ballardini et al. (2012) van realitzar un estudi amb l'objectiu d'avaluar la presència d'èczema, asma i RA durant la infància i estudiar-ne la relació amb el sexe i l'antecedent d'al·lèrgia en els pares. Van obtenir les dades completes de 2.916 nens a partir de qüestionaris realitzats als pares quan els nens tenien 1, 2, 4, 8 i 12 anys. Els autors reporten que als 12 anys, el 58% dels nens havien tingut èczema, asma i / o rinitis en algun moment. L'antecedent d'al·lèrgia en els pares es va associar amb una major comorbiditat i major persistència de la malaltia, augmentant el risc de patir una malaltia relacionada amb l'al·lèrgia [OR ajustada: 1,76 (1,57-1,97)] fins als 12 anys. El sexe masculí també es va associar amb un major risc de patir una malaltia al·lèrgica durant tota la infància. Sembla per tant, que l'èczema, l'asma i la RA es desenvolupen de forma dinàmica al llarg de la infància, i la comorbiditat entre elles és comú. Aquestes troballes indiquen que les malalties relacionades amb l'al·lèrgia no han de estudiades ni tractades com entitats aïllades, sinó com manifestacions diverses d'un mateix procés patològic.

a) Rinitis i Asma en Pediatria

La rinitis i l'asma al·lèrgiques estan considerades com a diferents expressions clíniques d'una mateixa malaltia inflamatòria mediada per IgE, que afecta a tota la via respiratòria (Bousquet, 2008). En les rinitis persistents o en les moderades i / o greus s'ha de valorar l'existència concomitant d'asma bronquial. El desenvolupament de l'asma en la infància (inici precoç) sol associar-se a l'al·lèrgia però en l'edat adulta (inici tardà) sol ser-ne independent (Izquierdo-Domínguez, 2017).

Tant la RA com la rinitis no al·lèrgica han demostrat ser un factor de risc per al desenvolupament d'asma bronquial. Un cop establerts els dos processos a un mateix pacient, cal tenir en compte que la rinitis mal controlada pot agreujar l'asma i augmentar el consum de recursos sanitaris conseqüència d'exacerbacions dels símptomes bronquials (Plaza-Moral, 2015).

Com a possible mecanisme per explicar la comorbiditat entre aquestes dues malalties, cal tenir present que no hi ha gaires diferències estructurals entre l'epiteli ciliat del tracte respiratori superior i inferior. La RA i l'asma es caracteritzen per la presència d'un procés inflamatori similar en què mastòcits i eosinòfils són les principals cèl·lules efectores (Fokkens, 2005). En un estudi recent (Izquierdo-Domínguez, 2017) la majoria dels nens amb RA (76,5%) presentaven almenys una malaltia concomitant, sent la conjuntivitis (54,4%) i l'asma (49,5%) les més freqüents.

b) Rinoconjuntivitis al·lèrgica en Pediatria

La superfície ocular és la membrana mucosa més exposada de l'organisme. Les conjuntives són fàcilment accessibles pels al·lèrgens i, en conseqüència, pateixen nombroses reaccions al·lèrgiques (Van Cauwenberge, 2005). S'estima que 33-56% dels casos de conjuntivitis al·lèrgica es donen en relació amb la rinitis al·lèrgica. La resposta al·lèrgica pot generar-se en la mateixa conjuntiva o com a continuïtat de la relació anatòmica entre nas i conjuntiva. És més freqüent en els pacients sensibles a al·lèrgens estacionals, presentant quadres de conjuntivitis intermitents (l'anteriorment denominada "rinitis estacional"). Els pacients presenten prurit ocular, eritema i edema en la superfície tarsal de la conjuntiva i llagimeig coincidint amb l'exposició al pol·len d'arbres, gramínies, herba o a les espores dels fongs (Van Cauwenberge, 2005).

Els símptomes oculars associats a la RA, sovint són infra-diagnosticats i tractats inadequadament. La conjuntivitis al·lèrgica ha de ser considerada com un trastorn diferent a la RA que imposa la seva pròpia càrrega de costos mèdics i sobre la qualitat de vida del pacient, especialment en aquells amb símptomes persistents moderats i/o greus (Bielory L, 2010).

Els resultats de l'estudi de Devellier et al. (2016) amb 806 pacients (253 nens, 250 adolescents i 303 adults, dels quals el 83,5% tenia RA persistent moderada-greu al pol·len de l'herba) van mostrar que el prurit ocular era el símptoma més molestat en els nens (35%), adolescents (22%) i adults (16%). Els símptomes oculars van presentar un impacte negatiu en la qualitat de vida dels tres grups d'edat.

c) Rinosinusitis Aguda (RSA)

Els sins paranasals tenen la seva via de drenatge en el complex ostiomeatal, concretament els sins maxil·lars, etmoïdals anteriors i frontals drenen al meat mig, i els sins etmoïdals posteriors i esfenoidal al meat superior. Aquest fet, des de la perspectiva anatòmica estableix una íntima correlació entre la rinitis i la sinusitis, fins al punt que els processos inflamatoris de la via aèria superior que afecten a la mucosa nasal i dels sins paranasals han passat a denominar-se 'rinosinusitis', ja sigui aguda (RSA) o crònica (RSC).

En nens, s'ha descrit que la RA i la RSA coexisteixen en un 25-70% dels casos, i que en el 53% dels casos de RA pediàtrica s'observen alteracions en les radiografies nasosinusals (Van Cauwenberge, 2005). El paper de l'al·lèrgia en la RSA ha sigut objecte de molt debat a la literatura, on hi ha evidències tant de suport i com de falta de suport a l'al·lèrgia com a factor predisponent per a la RSA (Fokkens, 2012).

En un estudi que va incloure a 8.723 nens, Chen et al. (2017) van trobar una prevalença de RSA significativament més alta en els nens amb RA que en els nens sense al·lèrgies. Tot i això és important destacar que, la presència de RA no va associar-se un curs més prolongat de la RSA. Altres publicacions (Mbarek, 2008; Ulanowski, 2008) suggereixen que la RSA és una de les complicacions més comunes de la RA, que el 25-40% dels pacients amb rinitis pateixen RSA i que el 80% de les RSC s'associen amb malaltia al·lèrgica (Van Cauwenberge, 2005). La resposta al·lèrgica genera inflamació i edema de la mucosa, que actuen com a precursoros de la rinosinusitis, tant aguda com crònica.

Un estudi recent (Brook, 2017) realitzat amb pacients amb símptomes nasosinusals crònics per determinar si la sensibilització a al·lèrgens específics es correlaciona amb la opacificació radiològica dels sins paranasals va concloure que no hi havia diferències entre la puntuació mitjana de l'escala de Lund-Mackay entre els pacients sensibilitzats i els pacients que no estaven sensibilitzats. En canvi, l'asma, el sexe masculí, la presència de pòlips, una IgE elevada, i una història d'anafilaxi sí es van associar amb una major puntuació en l'escala de Lund-Mackay. Altres estudis en ratolins (Yu, 2004; Naclerio, 2006) van desenvolupar un model per evaluar la influència de la RA en la RSA. Els ratolins amb RA activa (però no els ratolins amb només sensibilització) van tenir un episodi pitjor de RSA. Aquests estudis suggereixen que la inflamació al·lèrgica local juga un paper important en l'expressió de la RSA.

En resum, els estudis observacionals proporcionen un modest nivell d'evidència en la relació entre RA i RSA (Orlandi, 2016).

d) Rinosinusitis crònica i poliposi nasal

Actualment encara hi ha una controvèrsia important quan a la relació entre la RA i la RSC amb pòlips nasals. Hi ha estudis que descriuen que del 0,5 al 4,5% dels subjectes amb RA tenen poliposi nasal (PN) (Caplin, 1971; Bunnag, 1983), el que s'equipara amb la prevalença en població general. Kern et al. (Kern, 1993) però, van trobar PN en el 25,6% dels pacients amb al·lèrgia en comparació amb el 3,9% en una població control. D'altra banda, la prevalença d'al·lèrgia en pacients amb PN s'ha descrit que varia del 10% (Blumstein, 1957), al 54% (English, 1985) i el 64% (Drake-Lee, 1984). Contràriament als estudis que conclouen que l'atòpia és més freqüent en pacients amb PN, diversos treballs han fallat en demostrar això (Bunnag, 1983; Hosemann, 1994; Pepys, 1951).

Al 2014, Wilson et al. (2014) van examinar el paper de l'al·lèrgia en la RSC amb i sense pòlips. Els autors van arribar a la conclusió que les proves d'al·lèrgia s'han de considerar una opció en

pacients amb RSC amb i sense pòlips nasals, ja que hi ha un benefici teòric en trobar els factors desencadenants inflamatoris i fer-les fa poc mal, i el baix nivell d'evidència no dona suport a una recomanació ni favor ni en contra d'aquesta pràctica.

En el document de consens mencionat anteriorment (Orlandi, 2016), s'explica que encara no hi ha estudis que demostrin que el tractament de la RSC afecta l'evolució dels pacients amb RA i viceversa. Diversos treballs descriuen que els marcadors d'atòpia són més prevalents en pacients amb RSC. Benninger et al. (1992) van descriure que el 54% dels pacients amb RSC tenien proves cutànies positives. Entre els pacients sotmesos a cirurgia dels sins paranasals, la prevalença de proves cutànies positives varia del 50% a 84% segons els estudis, i la majoria té múltiples sensibilitats (Savolainen, 1989; Emmanuel, 2000; Grove, 1990). En conjunt, les dades mostren una major prevalença de RA en pacients amb RSC, però el paper de l'al·lèrgia en aquests casos segueix sense estar clar. Tot i la falta d'evidència epidemiològica per a establir una relació causal, sembla evident que si no s'aborda l'al·lèrgia com un factor contribuent a la RSC disminueix la probabilitat d'èxit de la intervenció quirúrgica (Fokkens, 2012).

e) Otitis mitjana serosa

L'otitis mitjana serosa (OMS) és una malaltia inflamatòria de la mucosa de l'oïda mitjana. L'etiologia i patogènia d'aquesta malaltia és multifactorial (disfunció de la trompa d'Eustaqui, infecció viral o bacteriana i inflamació induïda per al·lèrgens, entre d'altres). Es tracta d'una patologia freqüent en nens amb escassa simptomatologia, que porta a una hipoacúsia progressiva amb disminució del rendiment general del pacient.

Una revisió recent (Cheng, 2017) suggereix que la RA i l'atòpia són factors de risc per a l'OMS i que el tractament mèdic de l'al·lèrgia pot millorar el quadre otològic. En la mateixa línia, Pau et al. (2016) van comparar la prevalença d'OMS en un grup de nens amb i sense RA, obtenint diferències significatives, amb una prevalença major en el grup amb RA. Un altre estudi (Roditi, 2016) va concloure que l'edat modifica l'associació entre la rinitis al·lèrgica i l'OME i que existeix una relació significativa en nens de ≥ 6 anys, mentre que no hi ha una associació significativa en els nens més petits. Els mecanismes proposats per l'associació entre la rinitis al·lèrgica i la OMS inclouen la inflamació generada per l'al·lèrgia en l'epiteli respiratori situat a l'entrada i dins de la trompa d'Eustaqui amb la subseqüent disfunció que això genera (Swarts, 2003; Lack, 2011). Hi ha estudis que han analitzat la mucosa de l'oïda mitjana i el contingut serós en pacients amb OMS i han demostrat la presència de nivells majors d'eosinòfils, limfòcits T, triptasa, peroxidasa de mastòcits, i expressió d'IL-4 i IL-5 en individus atòpics en comparació amb pacients no atòpics

(Hurst, 2011). Tot plegat suggereix que la mucosa de l'oïda mitjana podria estar implicada en la resposta al·lèrgica, com ho suggereix el concepte de la via respiratòria única (Krouse, 2008).

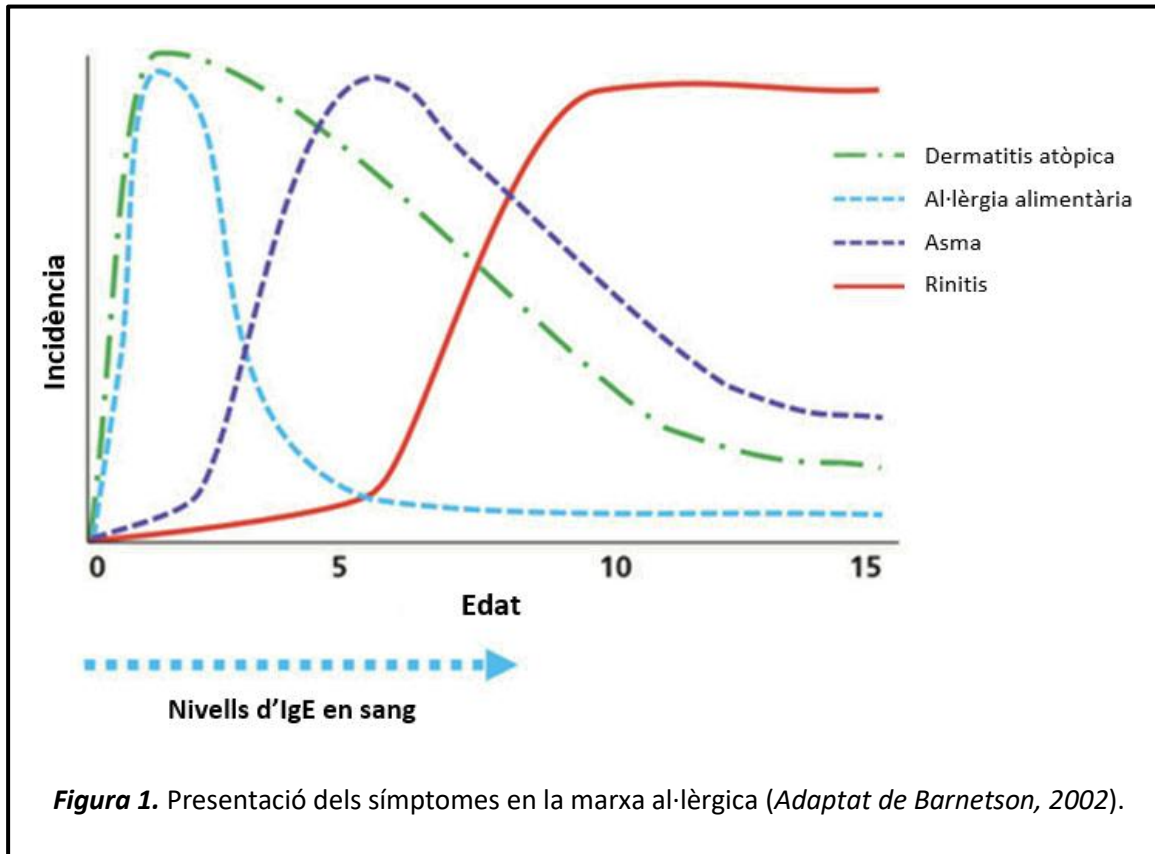
f) Dermatitis atòpica

La dermatitis atòpica (DA) és una malaltia inflamatòria caracteritzada per lesions cutànies pruriginoses. La patogènesi de la DA inclou l'alteració de la funció de barrera epidèrmica, la desregulació immunitària, i la sensibilització IgE mediada per als aliments i al·lèrgens ambientals. La DA és també part de la marxa atòpica, una progressió de la DA a la rinitis al·lèrgica i l'asma. La DA s'observa sovint en lactants i nens, i en l'estudi internacional d'Asma i Al·lèrgia a la Infància (ISAAC), la prevalença de DA en els nens variava significativament de 0,3% a 20,5%, però va demostrar una tendència creixent de l'augment de prevalença de la malaltia dels últims temps (Asher, 2006). La DA sol manifestar-se en els primers anys de la vida; el 45% dels nens desenvolupen la condició durant els primers 6 mesos de vida, el 60% durant el primer any de vida i fins al 85% abans dels 5 anys d'edat (Spergel, 2005; Kay, 1994).

2. 7. 2. Factors associats a la RA

a) Edat / Marxa al·lèrgica

La marxa al·lèrgica descriu la història natural de la malaltia atòpica en una seqüència de manifestacions clíniques dependents de la IgE, amb diferents símptomes però una idèntica patogènesi que segueix un camí definit, relacionat amb l'edat del pacient. Es caracteritza pel caràcter cronològic de les manifestacions clíniques: en els lactants apareix inicialment com al·lèrgia alimentària i/o dermatitis atòpica i després amb sibilants respiratoris; en edat preescolars i escolar com a rinitis al·lèrgica i rinosinusitis que pot acompanyar-se de conjuntivitis al·lèrgica; i en nens majors com asma bronquial i posteriorment urticària crònica i altres malalties atòpiques (Shaker, 2014) (Figura 1).



L'edat de presentació de la dermatitis atòpica sol ser precoç; les dades ofertes per Rajka (1986) mostren que el 57% dels casos apareixen en el primer any de vida, als 5 anys han debutat el 87% ells i només el 2% de les dermatitis debuten després dels 20 anys.

El desenvolupament de símptomes respiratoris d'etiologia al·lèrgica és un fet freqüent en aquells nens que debuten precoçment amb dermatitis atòpica (Salob, 1993). L'evolució natural cap a l'asma és variable segons siguin les sèries consultades; els percentatges varien entre 40 i 60% sobretot quan l'inici de la dermatitis té lloc precoçment. Una dermatitis atòpica en un nen amb antecedents familiars atòpics augmenta el risc d'evolució posterior cap asma.

Pel que fa a la rinitis al·lèrgica, és poc significativa abans dels 2 anys, i la seva major prevalença té lloc a partir de l'edat escolar, al voltant dels 6 anys. Hi ha una gran similitud entre la mucosa bronquial i nasal, de manera que l'associació asma-rinitis sol ser la norma; molts pacients amb rinitis no només presenten una hiperreactivitat bronquial inespecífica, sinó que també presenten asma, i viceversa, la majoria d'asmàtics evidencien simptomatologia rinitica. Així doncs no és arriscat considerar la rinitis com a factor de risc per al desenvolupament posterior d'asma.

b) Gènere

En una metaanàlisi recent (Pinard, 2017) s'ha conclòs que durant la infància hi ha una major prevalença de rinitis al·lèrgica en el sexe masculí, però en l'adolescència aquest predomini vira cap al sexe femení a tot món, excepte a Àsia. En canvi, no es va observar cap diferència de prevalença específica de gènere en els adults.

c) Factors ambientals

L'observació que nens de famílies nombroses tenen una freqüència menor de malalties al·lèrgiques podria estar relacionat amb el fet que com més nens hi ha a la família més infeccions pateixen (Jones, 2004). Això ha portat a la hipòtesi que un major nombre d'infeccions en la infància pot ajudar a prevenir les malalties al·lèrgiques i que els nens de famílies nombroses pateixen menys malalties atòpiques. Aquesta afirmació estaria en concordança amb la patogènia de les infeccions virals més freqüents: les produïdes pel virus del xarampió, hepatitis A i altres enterovirus que, en ser grans inductors de INF- γ , equilibrarien el sistema immune cap a un patró Th1; per contra, el virus respiratori sincitial pot estimular el desenvolupament de malalties al·lèrgiques i d'asma (Jones, 2004). En conjunt, els resultats suggereixen que, encara que alguns virus poden estimular el desenvolupament d'atòpia, la majoria de les infeccions virals semblen exercir un efecte protector.

La majoria dels estudis epidemiològics actuals es centren en trobar possibles vincles entre la contaminació atmosfèrica i les malalties respiratòries. A més, una quantitat creixent d'evidències demostra que la contaminació química de l'aire pot interactuar amb els al·lèrgens aerotransportats, el que augmenta el risc d'atòpia i exacerbació dels símptomes en subjectes sensibilitzats. Aquests fenòmens són recolzats per estudis in vitro en animals que demostren que l'exposició combinada a contaminants atmosfèrics i al·lèrgens pot tenir efectes sinèrgics o additius sobre l'asma i les al·lèrgies, tot i que les proves encara són insuficients per establir aquest vincle a nivell poblacional. Quant a la contaminació atmosfèrica, s'han obtingut dades interessants en estudiar l'efecte de les partícules dels combustibles fòssils dels vehicles dièsel sobre la formació d'IgE (Baldacci, 2015) i un estudi recent (Chiang, 2016) va demostrar una major incidència de rinitis en nens (gènere masculí) que viuen prop d'un complex petroquímic amb contaminació per SO₂.

2. 8. Rinitis Al·lèrgica i Olfacte

La pèrdua d'olfacte o hipòsmia és un símptoma clau en pacients amb rinitis al·lèrgica. En el context al·lèrgic la disfunció olfactiva es pot descriure com de causa mecànica i/o inflamatòria. La hipòsmia mecànica o obstructiva implica que les olors no arriben al receptor olfactivu a causa d'un bloqueig físic, com podria ser la mucosa edematosa o l'augment de secreció nasal (sobretot a nivell de la rima olfactiva). Per contra, la pèrdua de tipus inflamatori indica una situació en la qual el neuropètil olfactiv o els bulbs olfactivs es veuen alterats per una inflamació directa ocasionant una disminució de la funció olfactiva. Probablement en els pacients amb RA les dues causes es superposen (Guilemany, 2009).

Els trastorns de l'olfacte estan presents en un 21-23% dels pacients amb RA (Rydzewski, 2000; Cowart, 1993), tot i que alguns estudis han reportat una prevalença d'hipòsmia de fins al 36% (Khanna, 2005). Binder et al. (1982) va estudiar una gran mostra (n= 5,770), on va trobar que el 41% dels pacients amb RA perenne i el 26% dels pacients amb RA estacional presentaven un alteració de l'olfacte. El mateix autor va estudiar l'efecte del temps d'evolució de la RA sobre l'olfacte, i va concloure que la freqüència de la disfunció olfactiva augmenta amb la durada de la malaltia. Un estudi recent per avaluar la disfunció olfactiva en la població pediàtrica al·lèrgica (Langdon, 2016), va reportar que el 44% dels nens amb RA presentaven alteració de l'olfacte. Els autors van concloure que els pacients pediàtrics amb RA presenten una pèrdua moderada de l'olfacte que està clarament relacionada amb la durada i la gravetat de la malaltia. A més, es pot considerar la pèrdua de l'olfacte, igual que en els adults, com un marcador clínic de gravetat de la RA.

Els efectes dels tractaments antial·lèrgics en la funció olfactiva són difícils d'avaluar. Per a la majoria d'intervencions, el nombre d'estudis publicats i la metodologia utilitzada són insuficients per a avaluar de manera fiable els efectes terapèutics específics sobre l'olfacte (Stuck, 2015). Tot i això, hi ha publicacions que afirmen que hi ha tractaments que semblen ser efectius per millorar l'olfacte en pacients amb RA, sobretot els corticoides tòpics (Sivam, 2010), la combinació de corticoide tòpic amb azelastina intranasal (Klimek, 2017), la immunoteràpia (Tansuker, 2014; Katotomichelakis, 2014) i, fins a cert punt, els antihistamínics (Guilemany, 2011).

2. 9. Tractament de la RA en pediatria

En el tractament del pacient amb RA cal combinar l'educació amb l'evitació d'al·lèrgens i contaminants, la farmacoteràpia i la immunoteràpia específica (Bousquet, 2008; Roberts, 2013; Seidman, 2015).

a) Prevenció i evitació

Sembla que els canvis en el medi ambient influeixen en forma directa sobre les malalties respiratòries, particularment en els pacients al·lèrgics. La identificació dels desencadenants que indueixen a la inflamació de la via aèria és un pas important en la prevenció. Al evitar-los, s'aconsegueix reduir els símptomes i la necessitat de fàrmacs. És necessari educar els nens i les seves famílies perquè reconeguin els seus desencadenants específics. L'exposició als al·lèrgens de l'ambient és el factor més significatiu en el desenvolupament i l'exacerbació de la RA (Serrano, 2005).

Com a mesures de control ambiental, cal evitar els contaminants irritants, com ara el fum del tabac, que és el principal contaminant de l'interior dels habitatges. Allibera gran quantitat de substàncies químiques que exerceixen un efecte perjudicial en la via respiratòria, essent els nens els principals fumadors passius amb les conseqüències que això ocasiona. L'exposició activa i passiva de nens i adolescents al fum del tabac ha estat associada a un risc augmentat de desenvolupar RA (Saulyte, 2014).

Quant a evitar els al·lèrgens, dependrà de cada cas. En pacients sensibilitzats àcars, les mesures de control estan orientades principalment a retirar catifes, evitar els ninots de peluix, i netejar regularment els filtres d'aire. En el cas dels fongs s'ha d'intentar mantenir l'habitatge amb temperatura inferior als 18°C i humitat per sota del 50%. Pel que fa a al·lèrgens animals s'ha d'evitar el contacte amb els animals domèstics causants. Els pòl·lens es traslladen fàcilment pel vent i la seva evitació és molt difícil; però la concentració a l'interior del domicili disminueix si es mantenen les finestres tancades durant la nit i es ventila a primera hora del matí (Serrano, 2005).

b) Educació del pacient i dels familiars

L'educació del pacient i la seva família són essencials per al maneig de la RA. Aquesta acció afavoreix el compliment i optimitza la resposta terapèutica. El reconeixement, per part del nen i de la seva família, de la rinitis com a malaltia crònica, permet comprendre l'impacte de la malaltia sobre la fisiologia de la via aèria i en la qualitat de vida.

c) Tractament farmacològic (Figures 2 i 3)

En l'elecció del tractament farmacològic cal avaluar l'eficàcia, la seguretat i la relació cost-efectivitat dels medicaments, les preferències dels pacients quan a la via d'administració (oral o intranasal), la gravetat de la malaltia, indicant un tractament esglaonat en funció de la mateixa. També és important valorar la presència de malalties associades, sobretot conjuntivitis i asma.

L'última revisió de les guies ARIA (Brozek, 2017) menciona que gairebé tots els estudis inclosos per arribar al concens inclouen exclusivament pacients adults. Malgrat això, comenten que els resultats poden ser extrapolats a la població pediàtrica. Se suposa que els efectes del tractament de la RA són probablement similars en adults i nens, però els efectes adversos poden ser més o menys freqüents i la seva percepció diferent (p. e., gust amarg).

En el tractament farmacològic de la RA es recomana fonamentalment l'ús d'antihistamínics de segona generació i / o corticoides tòpics. L'aparició de la combinació de propionat de fluticasona + azelastina intranasal (MP-AzeFlu) ha estat àmpliament acceptada a les guies de RA per a adolescents i adults (Bousquet, 2016) i està aprovada per la FDA per a nens de 6-11 anys sent més efectiva que la fluticasona sola per a alleujar tots els símptomes de la rinitis (Berger, 2016). A Europa encara no té l'aprovació expressa per al seu ús en nens, però l'administració dels seus components per separat (azelastina i fluticasona) és totalment segur (Yaşar, 2013). Els antileucotriens poden ser útils quan hi ha un asma associada a la rinitis, especialment en l'asma induïda per l'exercici (Roberts, 2013; Seidman, 2015).

Resum de recomanacions per al tractament de la RA en adolescents i adults utilitzades en l'algoritme de les guies MACVIA* (Bousquet, 2016) i ARIA (Brozek, 2016) (Figures 2 i 3):

**Contre les MALadies Chroniques pour un Vieillissement Actif en Languedoc-Roussillon (MACVIA-LR [fighting chronic diseases for active and healthy ageing])*

- Els antihistamínics H₁ orals (AHO) o intranasals (AHI) són menys efectius que els corticoides intranasals (CIN) per al control de tots els símptomes de rinitis.
- Els antagonistes del receptor de leucotriens solen considerar-se menys efectius que els antihistamínics H₁ orals.
- Les comparacions entre antihistamínics H₁ orals (AHO) i intranasals (AHI) difereixen entre les guies, per tant, no hi ha una via d'administració més recomanada, i cal basar-se en les preferències del pacient, la disponibilitat local i el cost del tractament.

Avaluació del control en pacients simptomàtics NO TRACTATS

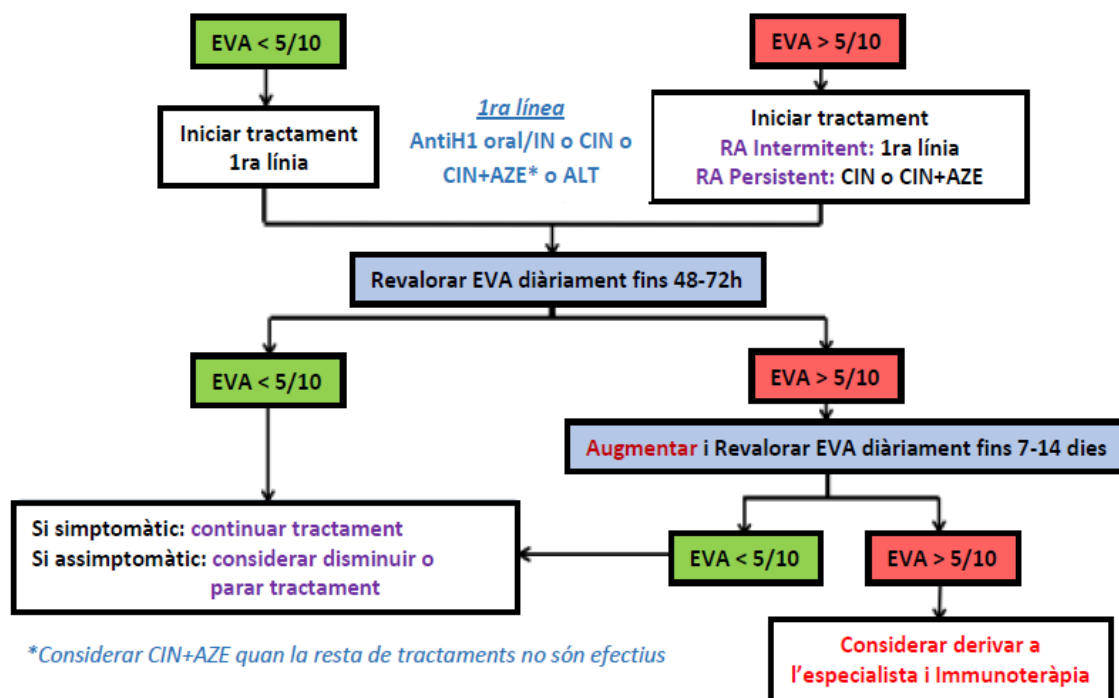
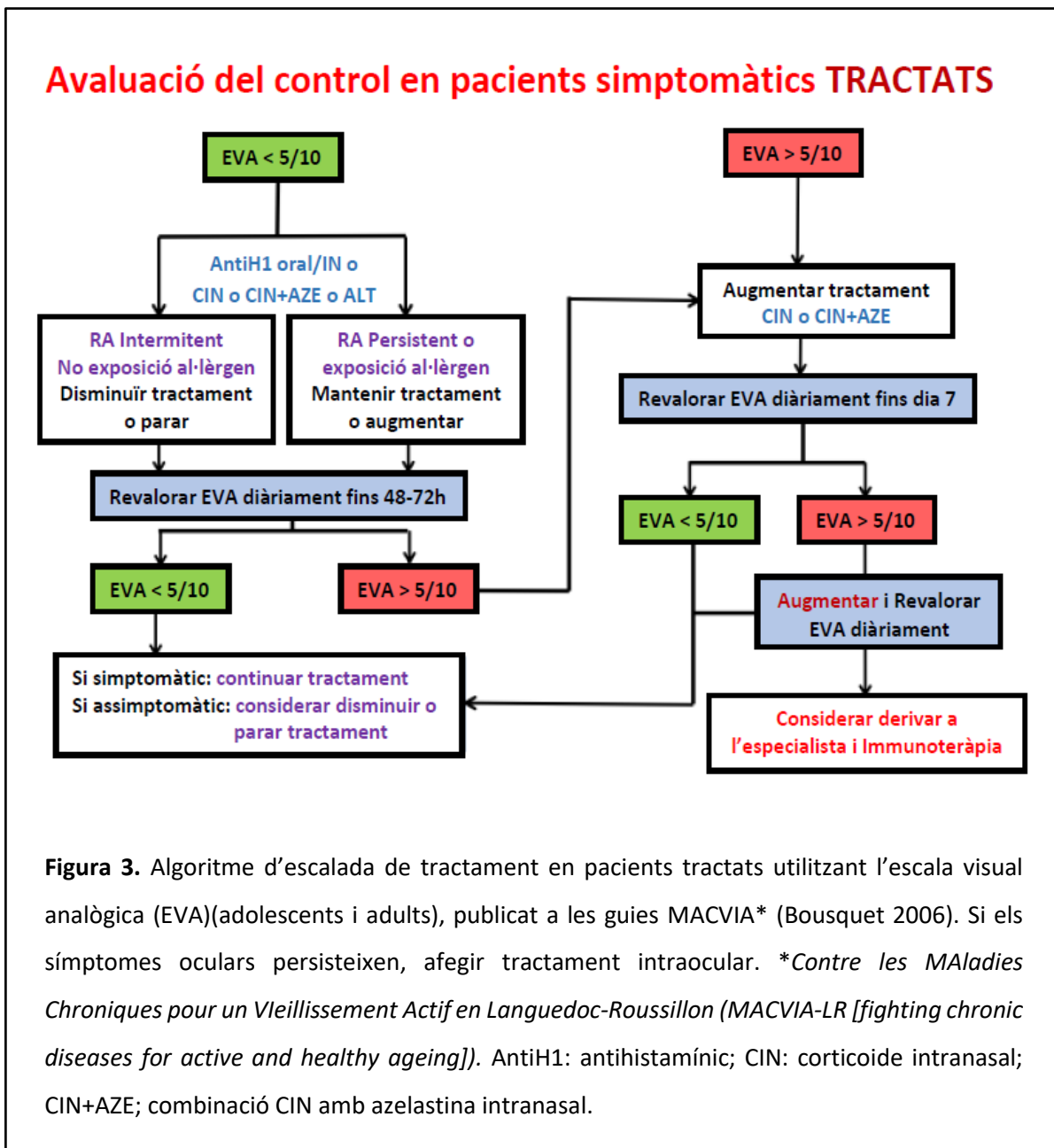


Figura 2. Algorisme d'escalada de tractament en pacients no tractats utilitzant l'escala visual analògica (EVA) (adolescents i adults), publicat a les guies MACVIA*-ARIA (Bousquet 2016). Si els símptomes oculars persisteixen, afegir tractament intraocular. **Contre les MALadies Chroniques pour un Vieillissement Actif en Languedoc-Roussillon (MACVIA-LR [fighting chronic diseases for active and healthy ageing]).* AntiH1: antihistamínic; CIN: corticoide intranasal; CIN+AZE; combinació CIN amb azelastina intranasal.

- La formulació del propionat de fluticasona intranasal combinat amb el clorhidrat d'azelastina (MP-AzeFlu) ha demostrat ser més eficaç que la monoteràpia i s'indica quan la monoteràpia amb un H₁-antihistamínic o CIN es considera inadequada.
- Els antihistamínics intranasals i els CIN són efectius per als símptomes oculars, sense diferència significativa entre ells. La combinació d'azelastina i propionat de fluticasona és més eficaç que el CIN sol.
- En la majoria d'estudis, les combinacions d'antihistamínics orals o antagonistes dels receptors de leucotriens (ARLT) i CIN no són en general més efectius que la monoteràpia amb CIN.

- Els antihistamínic o cromones intraoculars H₁ són efectius per als símptomes oculars. La importància dels descongestionants és discutible.
- En la pràctica clínica, els CIN necessiten uns dies per ser totalment eficaços, mentre que els H₁ antihistamínic intranasals o la combinació CIN-azelastina són ràpidament efectius.
- Els corticosteroides orals o nebulitzats poden ser útils en pacients amb malaltia greu els símptomes dels quals no estan controlats per altres tractaments, tot i que falten estudis en pacients amb RA.



- En pacients amb *RA intermitent*, es pot utilitzar la combinació d'un CIN amb una AHO o un CIN sol (recomanació condicional segons ARIA, l'elecció del tractament depèn de les preferències dels pacients, la disponibilitat local i el cost del tractament).
- En pacients amb *RA persistent*, es recomana un CIN en lloc de la combinació CIN + AHO.
- En els pacients amb *RA intermitent i persistent*, està recomanada la combinació MP-AzeFlu o bé un CIN sol. Tot i això els membres del grup ARIA mencionen que a l'inici del tractament (aproximadament les dues primeres setmanes), la combinació MP-AzeFlu podria actuar més ràpid que un CIN sol, i, per tant, podria ser preferit per alguns pacients.
- En els pacients amb *RA intermitent i persistent*, les guies suggereixen que els AHO semblen més rendibles que els antileucotriens, però això dependrà en gran mesura de la disponibilitat de ARLT genèrics i del cost local dels fàrmacs de nova generació. Cal assenyalar que la majoria d'aquestes recomanacions es basen en proves de baixa o molt baixa evidència, principalment per la imprecisió dels efectes estimats a causa de la poca població estudiada. Per això hi ha la necessitat de més assaigs controlats aleatoris ben dissenyats i executats que permetin mesurar i aplicar els resultats.

d) Immunoteràpia

Es considera tractament immunològic a tota aquella estratègia terapèutica que tendeix a modificar l'activitat del sistema immunitari a través de la seva modulació, ja sigui estimulant-la o inhibint-la. Les respostes inflamatòries que provoquen la RA tenen el seu origen en alteracions en la regulació del sistema immunològic.

Cal tenir sempre la immunoteràpia (IT) específica amb al·lèrgens en consideració, tant en nens com adults, en totes aquelles rinitis persistents i moderades a greus, amb inadequat control amb el tractament farmacològic (Sánchez 2016). Així mateix, s'ha de valorar la seva utilitat com a eina terapèutica per evitar el progrés de la malaltia al·lèrgica respiratòria cap l'asma bronquial. Actualment hi ha evidència per afirmar que la IT pot modificar la història natural de la malaltia al·lèrgica, disminueix l'ús de medicació habitual i de rescat, pot desensibilitzar al pacient, prevé l'aparició de noves sensibilitzacions i és capaç de reduir la hiperreactivitat bronquial associada a la RA.

La IT ha de ser considerada, indicada, implementada i controlada per especialistes en al·lèrgia pediàtrica i ha d'acompanyar el tractament farmacològic en la recerca de la possibilitat d'arribar a un benefici addicional a l'estratègia implementada. Hi ha dos tipus de pacients susceptibles de tractament amb IT; d'una banda els pacients amb símptomes persistents (classificació ARIA),

amb sensibilitat a aeroal·lèrgens perennes i inevitables i, per altre, els pacients amb símptomes intermitents però amb prou gravetat com per modificar la seva activitat diària.

Avui en dia, hi ha una àmplia gamma d'opcions terapèutiques que poden millorar els símptomes i la qualitat de vida (QdV) d'aquests pacients. La selecció de l'opció més adequada i l'educació tant dels pares com dels nens en l'administració del tractament és d'una importància cabdal. Bousquet et al. (2016) descriuen que molts pacients amb RA no estan satisfets amb el seu tractament actual, el que dóna lloc freqüentment a la no adherència al tractament mèdic. Altres estudis refereixen que la majoria dels pacients poden estar satisfets amb el tractament, però que rara vegada aconseguen el control de la malaltia (Demoly 2015, Fromer 2014,). Tot i la gran disponibilitat d'opcions terapèutiques, la majoria dels pacients es mostren molt interessats en la recerca d'un nou medicament (Baena-Cagnani 2015, Demoly 2014, Zicai 2013) i al voltant d'un 25% estan constantment provant fàrmacs diferents per trobar-ne un que "finalment funcioni". Els pacients amb RA volen tractaments més eficaços que els permetin controlar tots els símptomes i amb un inici d'acció més ràpid (Valovirta 2008).

Addicionalment, les troballes d'un estudi (Castillo 2011) sobre la important comorbiditat entre l'asma i la RA reforcen les recomanacions principals dels documents de consens nacional (GEMA 4.0, de Plaza-Moral, 2015) i internacional (ARIA) (Bousquet 2001, 2008, 2016) en quant al tractament integral de la via respiratòria, de la rinitis i l'asma i alhora amb l'objectiu de millorar-ne el control, disminuint les exacerbacions i el cost del seu tractament.

2. 10. Qualitat de Vida

a) Definició de Qualitat de Vida (QdV)

La QdV es defineix com un concepte subjectiu sobre el grau de satisfacció que la persona experimenta en relació amb el grau de cobertura de les seves necessitats.

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) la defineix com la percepció de l'individu de la seva posició en la vida, en el context de la cultura i sistemes de valors on viu i en relació amb els seus objectius, expectatives estàndards i preocupacions. Segons Testa et al. (1996), la qualitat de vida, i, més concretament, la qualitat de vida relacionada amb la salut, es refereix als dominis físics, psicològics i socials de la salut, que es veuen com àrees diferents que estan influïdes per les experiències, creences, expectatives i percepcions d'una persona.

Qualitat de vida en rinitis al·lèrgica (nens i adolescents)

La rinitis, tot i no ser una patologia de risc vital, suposa un notable impacte en la QdV, alterant la vida social i afectant el rendiment escolar i laboral (Juniper, 1991 i 1999; Blaiss, 2003). Tant és així que aquest deteriorament en la QdV es fa servir com a paràmetre per definir la gravetat de la malaltia. A més, al ser una patologia molt prevalent en la població jove, la disminució de la qualitat de vida comporta no només l'alteració de la vida social i de l'autoestima, sinó que també afecta la vida escolar amb absentisme, pèrdua de rendiment escolar i concentració i fins i tot menor capacitat d'aprenentatge (Juniper, 1991 i 1999; Blaiss, 2003; Meltzer, 1997).

La fisiopatologia i els símptomes de la RA sovint interrompen el son, el que porta a la fatiga, irritabilitat, dèficit de memòria, somnolència durant el dia i depressió. La càrrega total d'aquesta malaltia va més enllà de deteriorament del funcionament físic i social i té també un impacte econòmic (Camelo-Nunes, 2010). L'obstrucció nasal és el símptoma més comú i més problemàtic de la malaltia ja que afecta profundament la QdV, sobretot dificultant el descans nocturn.

En els nens amb RA mal controlada amb medicació o no tractada, poden presentar problemes d'aprenentatge, ja sigui per interferència directa o indirectament a través de la pèrdua de son nocturn i la fatiga diürna secundària (Bousquet, 2008). Els nens amb RA tendeixen a ser tímids, deprimits, ansiosos o temorosos (Camelo-Nunes, 2010). En el cas dels adolescents amb rinoconjuntivitis, s'ha descrit que pateixen alteracions de la QdV similars a les dels adults, però tenen menys problemes de son i més dificultats per concentrar-se (en particular amb els deures de l'escola). A més, es mostren preocupats pels problemes pràctics com ara portar mocadors o prendre la medicació, però no refereixen tanta interferència en les activitats del dia a dia ni trastorns emocionals (Juniper, 1994 a i 1998).

b) Correlació entre QdV i símptomes

El document MACVIA-ARIA (*contre les MALadies Chroniques pour un Vieillissement Actif*) (Bousquet, 2016) va proposar un nou algoritme per optimitzar el seguiment de la rinitis al·lèrgica mitjançant l'EVA, i va definir una RA ben controlada si el pacient té una EVA de $\leq 2/10$ centímetres. En canvi, quan el pacient presenta un EVA $\geq 5/10$, es recomana derivar al pacient a l'especialista i pujar un escalafó en el tractament. Aquest document d'opinió permet comprendre millor el valor de l'EVA per estimar la QdV dels nens i adolescents. Bousquet et al. (2007), en un estudi en adults, també van concloure que existeix una correlació moderada però altament significativa entre els valors de l'EVA i RQLQ.

Devillier et al. (2016) van estudiar el perfil de símptomes i la QdV en 806 pacients (253 nens, 250 adolescents i 303 adults), dels quals el 83,5% patia de RA persistent moderada a greu, induïda pel pol·len d'herba. Per a fer-ho, van utilitzar el *Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score* (RTSS), l'EVA i el qüestionari de QdV *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ). Curiosament, l'obstrucció i el prurit nasal s'associaven amb una mala qualitat de vida en els adolescents i els nens, el que reflecteix la percepció dels símptomes diferent entre aquests grups d'edat i els adults. Els autors van demostrar la correlació existent entre una puntuació d'EVA pels símptomes de la RA i les puntuacions RTSS i RQLQ en adults, adolescents i nens que. Finalment, l'EVA també va correlacionar-se amb la puntuació per al símptoma més molest.

c) Instruments per a la mesura de la QdV

La repercussió en la qualitat de vida de la rinitis al·lèrgica s'ha explorat mitjançant qüestionaris genèrics, el més utilitzat el SF-36 (*Medical Outcomes Survey Short Form 36*) i la seva versió breu, el SF-12 (Bousquet, 1996; Ware, 1992) i qüestionaris específics entre els quals el més conegut és el RQLQ (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) que està traduït i validat en castellà, i les seves diverses versions, entre elles el PRQLQ (pediàtric), el AdolRQLQ (adolescents) i el mini-RQLQ (Juniper 1991, 1994, 1999, 1998, 2000, Bousquet 1994, Soler 2004)

Els qüestionaris específics de qualitat de vida utilitzats en aquesta tesis doctoral són el *Paediatric Rhinconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (PRQLQ) pels nens (Juniper, 1998), i l'*Adolescent Rhinconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (AdolRQLQ) per adolescents (Juniper, 1994 a). El PRQLQ consta de 23 preguntes dividides en 5 dominis (símtomes nasals, símptomes oculars, problemes pràctics, altres símptomes i limitacions de l'activitat), que es puntuen de 0-6, on 0 vol dir que no hi ha deteriorament i 6 vol dir deteriorament màxim. La puntuació global del qüestionari també va de 0 a 6. L'AdolRQLQ consta de 25 preguntes dividides en sis dominis (símtomes nasals, símptomes oculars, problemes pràctics, altres símptomes, funció emocional i limitacions de l'activitat), també amb una puntuació en una escala de 7 punts de 0-6.

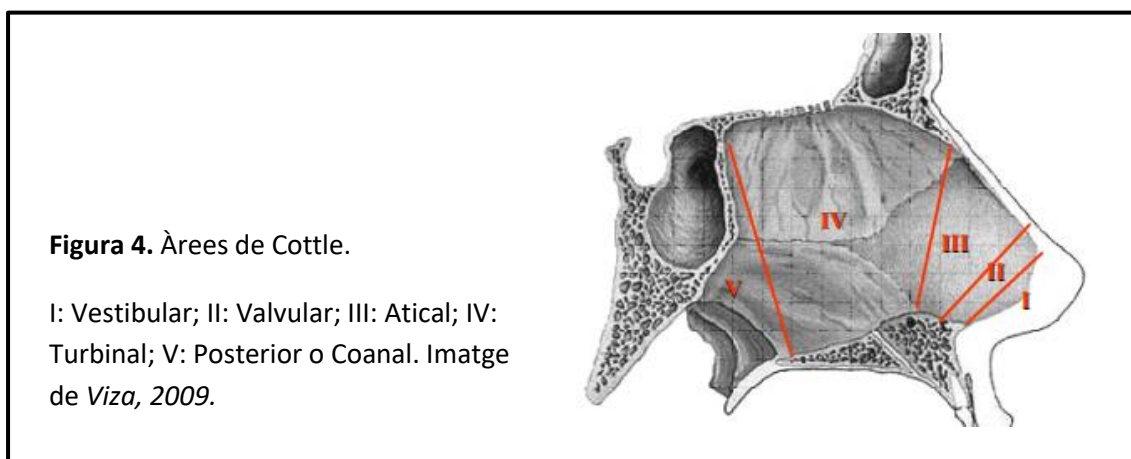
Capítol 3. Alteracions obstructives nasals (AON)

3.1. Definicions

Obstrucció nasal: sensació subjectiva de bloqueig i limitació al flux respiratori nasal (Nathan, 2008 b). És un símptoma molt important en la patologia nasal i que es produeix per la disminució del flux d'aire a la cavitat nasal a causa d'una alteració anatòmica i/o inflamatòria, i/o un augment de les secrecions nasals (Van Spronsen, 2008).

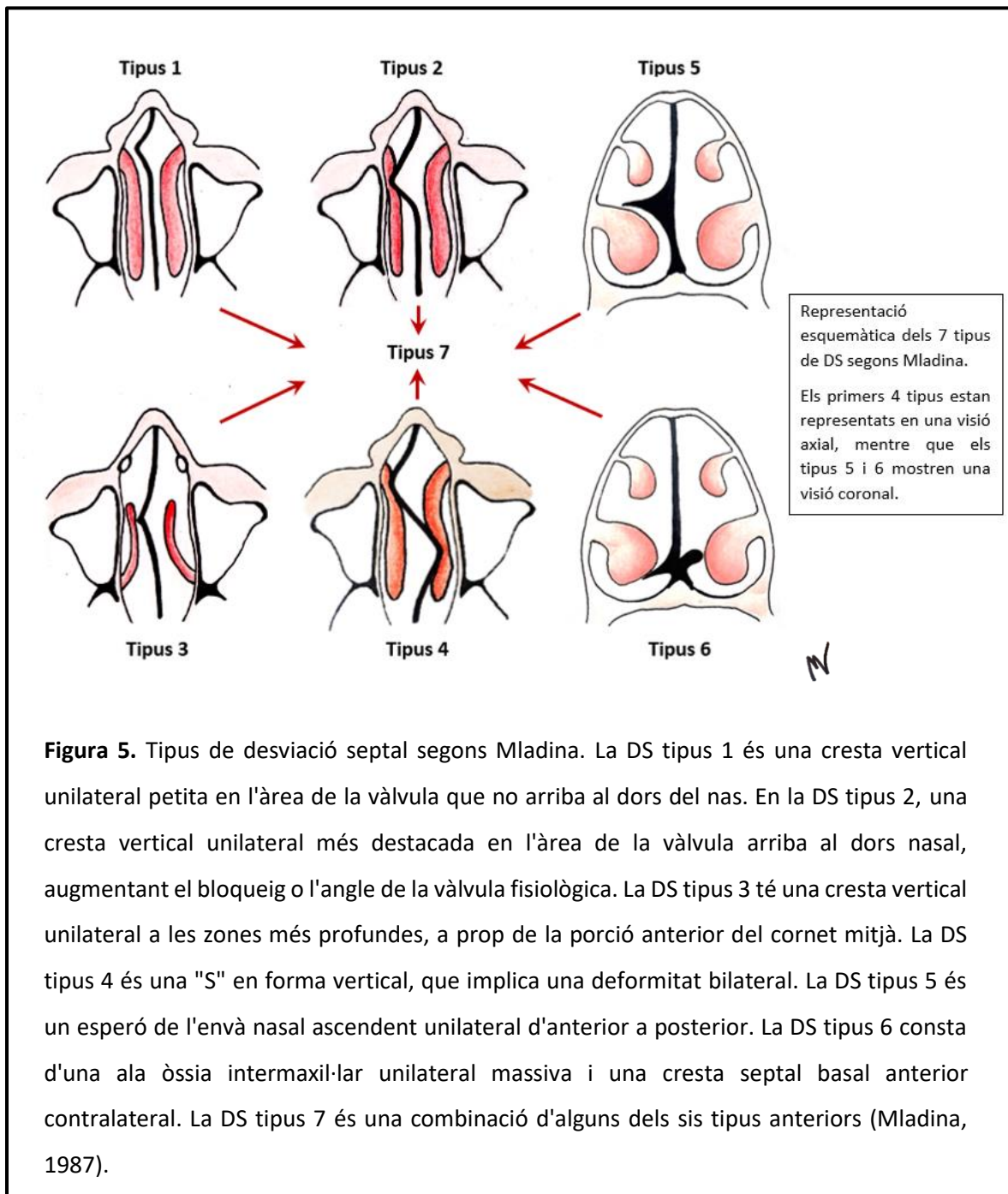
Les principals AON que són objecte d'estudi en aquesta tesis doctoral són:

Dismòrfia o deformitat septal (DS): deformació de l'envà o septe nasal. És una de les causes més freqüents d'obstrucció nasal; fins al 90% dels adults (Mladina, 2008) i 30% dels nens (Subaric, 2002) presenta algun grau de dismòrfia septal. El terme inclou els esperons ossis i les luxacions o deformitats del cartílag septal. No obstant, la prevalença varia entre diferents estudis a causa de la manca d'un mètode estandarditzat de classificació morfològica detallada per descriure els diferents tipus de DS. Hi ha certes DS que requereixen un maneig quirúrgic específic per aconseguir resultats previsibles (Guyuron, 1999). La deformitat del septe nasal està classificada diverses maneres. Cottle (1958) (Figura 4) va definir quatre tipus de DS: subluxació, espolons grans, desviació caudal i septum a tensió. Guyuron et al. (1999). Van usar un sistema de sis categories : la inclinació de l'envà, dismòrfia anteroposterior en forma de C, dismòrfia craniocaudal en forma de C, anteroposterior en forma de S, craniocaudal en forma de S i espolons grans. Buyukertan et al. (2003) van classificar les DS definint 10 segments per localitzar millor la deformitat.



Mladina et al. Van classificar les DS en base a la orientació vertical i / o horitzontal de la deformitat (Mladina, 1987) (Fig. 5) definint-ne 7 tipus, i aquesta classificació ha sigut validada en nens de diferents regions (Mladina, 2008).

Donada la falta d'homogeneïtat en la classificació de la DS en la literatura, es fa difícil poder comparar els diferents estudis publicats; per aquest motiu, en el nostre estudi sobre l'impacte de diferents tipus de DS sobre l'obstrucció nasal, la severitat de la rinitis i la resposta al tractament mèdic hem utilitzat la classificació de Mladina (Figura 5).



Hiperplàsia de cornets (HC) (Figura 6): augment del volum dels cornets per augment del número de cèl·lules (hipertròfia: augment del volum de les cèl·lules). Generalment sol ser a expenses dels cornets inferiors, tant per un excés de teixits tous (submucosa) com ossis. En aquest fenomen també hi trobem dilatació de vasos, fibrosi i inflamació.

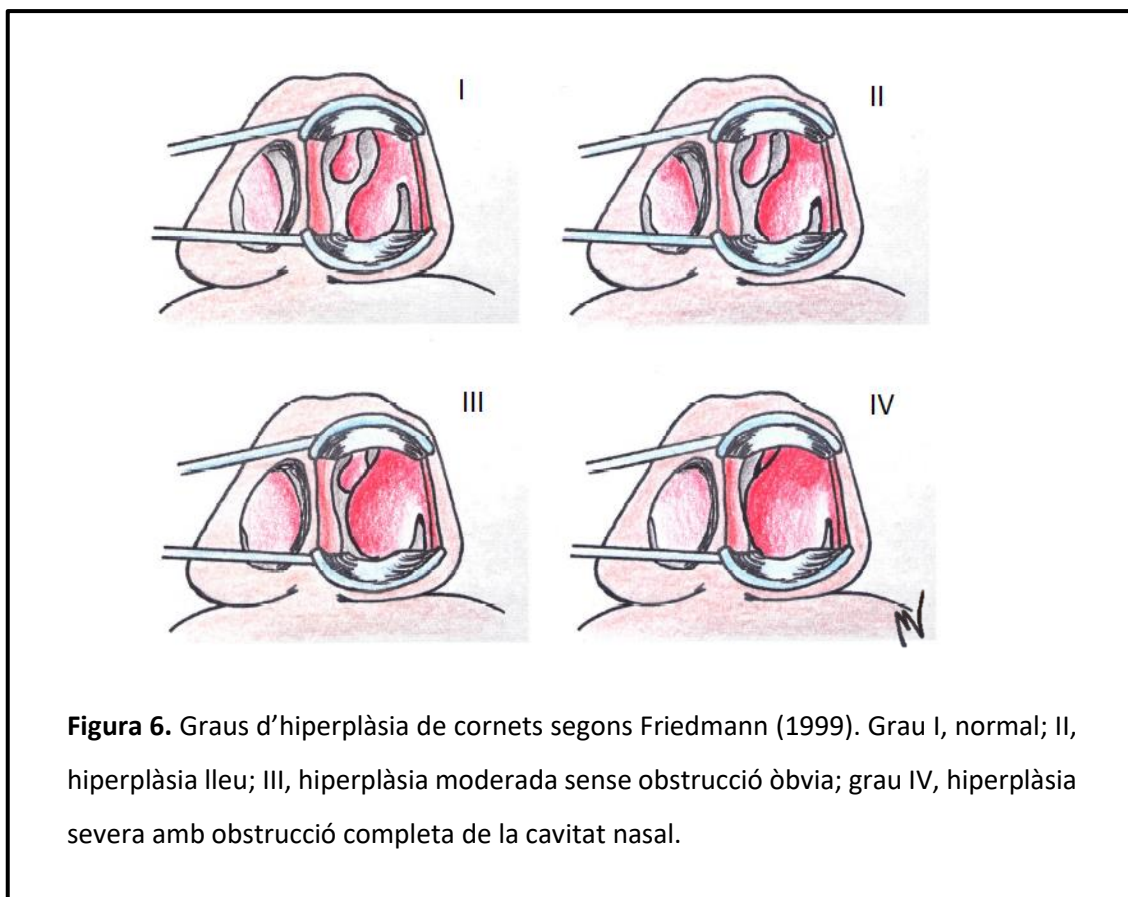


Figura 6. Graus d'hiperplàsia de cornets segons Friedmann (1999). Grau I, normal; II, hiperplàsia lleu; III, hiperplàsia moderada sense obstrucció òbvia; grau IV, hiperplàsia severa amb obstrucció completa de la cavitat nasal.

Hiperplàsia adenoïdal (HA): augment del volum dels adenoïdes per augment del número de cèl·lules. En els nens la hiperplàsia adenoïdal és la causa més freqüent d'insuficiència respiratòria nasal. S'acompanya de veu nasal i roncs nocturns. Va sovint associada a la típica fàcies adenoïdal (aspecte característic que consisteix en una expressió de desinterès, mirada absent, boca mig oberta, allargada cara, mirada adormida i pòmuls aplanats). En els nostres estudis es va emprar la classificació d'hiperplàsia adenoïdal endoscòpica de Parikh (2006) (Figura 7).

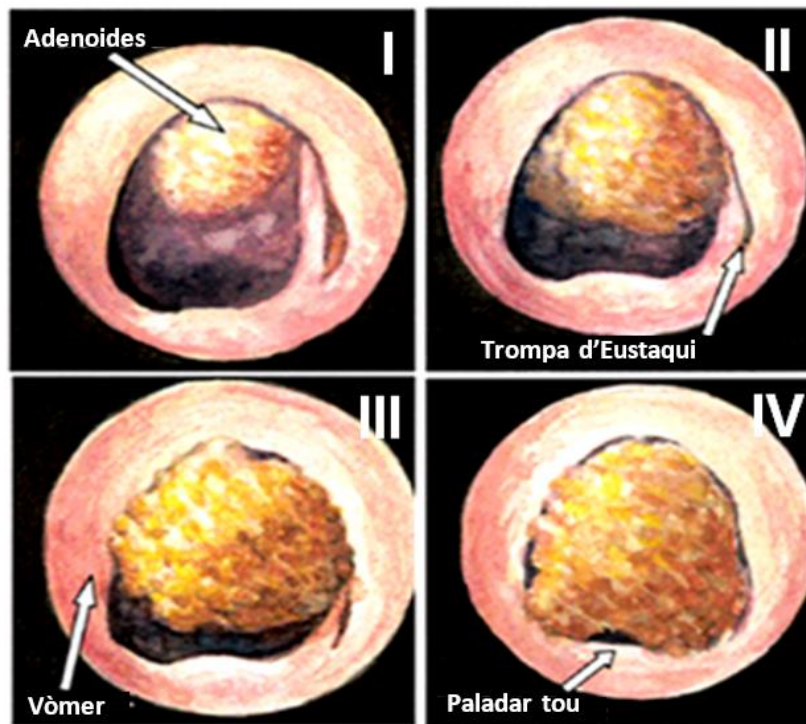


Figura 7. Graus d'hiperplàsia adenoïdal segons Parikh (Adaptat de *Parikh, 2006*). Grau I, adenoides sense contacte amb altres estructures anatòmiques; en els graus II, III i IV estan en contacte amb el torus tubàric, el vòmer o el paladar tou (en repòs), respectivament. Els graus III i IV causen una obstrucció bilateral de la coana.

Totes aquestes AON poden classificar-se en obstructives i no obstructives, en diferents graus especificats en la metodologia dels articles i il·lustrats en les Figures 5, 6 i 7.

Altres AON que es poden trobar són:

Cornet bullós: es tracta de la pneumatització del cornet mitjà. Es considera una variant de la normalitat. Sol ser asimptomàtic. En ocasions, en funció del seu volum pot donar lloc a obstrucció de l'orifici de drenatge del si maxil·lar, originant rinosinusitis aguda o crònica.

Col·lapse valvular: col·lapse o depressió de l'àrea nasal lateral situada al nivell de la unió dels cartílags triangulars i la porció lateral del cartílag alar. Sobretot s'observa quan el pacient respira de forma forçada.

Atrèsia de coanes: absència de comunicació entre les fosses nasals i la nasofaringe per la presència d'un teixit a nivell de les coanes. L'atrèsia pot ser òssia, membranosa o mixta. Quan és bilateral el diagnòstic s'estableix precoçment en les primeres hores de vida, ja que els nounats són respiradors nasals obligats. Quan l'atrèsia és unilateral, pot passar desapercebuda. El pacient refereix obstrucció nasal associada a rinorrea unilateral.

3. 2. Epidemiologia

Les possibles explicacions per a l'aparició d'una desviació de l'envà nasal durant el creixement inclouen els traumatismes i una predisposició genètica per la desviació septal durant el creixement i desenvolupament de l'esquelet facial. En aquesta línia, Kawalski et al. (1998) van concloure que passar pel canal de part pot produir un esdeveniment traumàtic sobre el septe nasal. De fet, van trobar una taxa de deformació septal del 22,2% en nens nascuts per part vaginal, mentre que aquesta taxa va ser de només el 3,9% en nens nascuts per cesària. Altres estudis (Subaric, 2002; Zielnik-Jurkiewicz, 2006) han demostrat que la prevalença de certs tipus de DS (desviacions posteriors) augmenten amb l'edat, mentre que la prevalença d'altres (desviacions anteriors) disminueix amb l'edat; es pensa que aquests resultats són conseqüència del creixement del complex nasomaxilar.

L'estudi de Zielnik-Jurkiewicz et al. (2006) sobre la morfologia del septe nasal de 288 nens i adolescents entre 3 i 17 anys utilitzant la classificació de Mladina va demostrar que el 34% presentava una DS. La prevalença segons sexes va ser del 29% en les nenes i noies i d'un 37% en els nens i nois, però els autors no descriuen si aquesta diferència va ser significativa. Van dividir la mostra en tres grups d'edat observant que el grup d'entre 3-7 anys tenia una prevalença de DS del 35,2%, el de 8-13 anys un 28,0%, i el grup de 14-17 anys un 40,2%. Hi havia una correlació estadísticament significativa entre l'edat dels pacients i el tipus de DS. A més a més, el 66,7% dels nens amb antecedent de traumatisme nasal presentava una DS mentre que el grup sense traumatismes la prevalença era del 31,7%. Els tipus més freqüents de DS en la seva mostra van ser els tipus 1 i 5. Conclouen que en la població polonesa, les deformitats septals tipus 1 i tipus 3 de Mladina disminueixen amb l'edat, mentre que els tipus 4, 5 i 6 augmenten. Les DS van ser més freqüents en el sexe masculí i els traumatismes nasals són un clar factor de risc per a la seva presència.

En la investigació de Mladina (1997) les DS anteriors van ser cinc vegades més freqüents que les posteriors. D'acord amb la investigació del desenvolupament de l'envà nasal en els bessons monozigòtics (Grymer, 1989, 1991, 1997), les DS anteriors són el resultat d'una lesió o traumatisme, mentre que les deformitats de l'envà nasal posteriors són conseqüència del creixement del complex nasomaxilar.

Pel que fa a la prevalença d'HC no hi ha estudis que l'hagin investigat específicament en edat pediàtrica. No obstant, diversos autors han publicat els resultats de la cirurgia de cornets inferiors en nens i adolescents (Chhabra, 2014; Bitar 2014). Arganbright et al. (2015) van publicar un interessant estudi sobre cirurgia de cornets en nens en un hospital pediàtric i van concloure que la turbinoplastia inferior va ser útil, segura i eficaç en el tractament de l'obstrucció nasal en nens en els quals la teràpia mèdica havia fracassat. El que cal remarcar és que més de la meitat dels pacients van continuar utilitzant el tractament mèdic en el postoperatori, la qual cosa suggereix que la hiperplàsia de cornets inferiors no s'hauria de considerar únicament com una patologia quirúrgica. En aquest estudi la RA es va identificar com una comorbiditat significativa.

3. 3. Etiologia

L'obstrucció nasal es produeix per totes aquelles causes que dificultin el pas del flux d'aire a través de les fosses nasals, i pot ser uni o bilateral. Principalment, l'obstrucció nasal és deguda a alteracions anatòmiques d'origen congènit o adquirit (per exemple per traumatismes), o bé per causes inflamatòries (rinitis, rinosinusitis, pòlips nasals). Ambdues causes resulten en un estretament de la cavitat nasal i una sensació subjectiva de congestió.

Com s'ha comentat anteriorment en l'apartat de fisiologia, l'estructura especial de la vascularització nasal, amb els sinusoides cavernosos, situats sobretot en els cornets, que posseeixen una capa endotelial amb una xarxa de fibres col·làgenes i elàstiques, permeten canvis ràpids de volum depenent del seu estat de congestió/descongestió (Valero, 2018).

En alguns pacients, hi ha evidència creixent (Fokkens, 2012) de la implicació de mecanismes de senyalització neurogènics que provoquen la sensació d'obstrucció nasal en absència d'una ocupació real de l'espai de les fosses nasals (Valero, 2018). La següent taula (Taula 2) enumera les diferents patologies causants d'obstrucció nasal:

Taula 2. Etiologia de l'obstrucció nasal

ORGÀNICA	FUNCIONAL	SEGONS EDAT
<p>a) Piràmide nasal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Malformacions 2. Insuficiència alar 3. Traumatisme nasal 	<p>a) Al·lèrgica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intermitent 2. Persistent 	<p>a) Lactants:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Malformacions: Imperforació de coanes, meningoencefalocele. 2. Rinitis: Específiques: diftèrica, luètica. Inespecífiques: bacterianes, víriques
<p>b) Intranasals</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alteracions del septe nasal. 2. Pòlips nasals 3. Tumors 4. Hiperplàsia de cornets 5. Cossos estranys 6. Sinèquies 	<p>b) Bacteriana:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rinitis 2. Rinosinusitis 	<p>b) Nens:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deformació del septe nasal 2. Hiperplàsia adenoïdal 3. Hiperplàsia de cornets 4. Cossos estranys 5. Rinosinusitis crònica amb/sense pòlips nasals 6. Rinitis al·lèrgica / no al·lèrgica
<p>c) Rinofaríngies:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adenoïditis o hiperplàsia d'adenoides 2. Tumors de cavum 4. Atrèsia de coanes 5. Estenosi faríngia postoperatòria. 	<p>c) Colinèrgica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Medicamentosa 2. Idiopàtica 	<p>c) Adolescents i Adults</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deformació del septe nasal 2. Hiperplàsia de cornets 3. Rinosinusitis crònica i/o rinitis al·lèrgica 4. Poliposi nasal 5. Angiofibroma nasofaríngi 6. Tumors benignes o malignes

3. 4. Diagnòstic

a) Anamnesi

Davant d'un pacient amb rinitis s'ha d'investigar sobre els símptomes i la durada d'aquests, sobre possibles factors ambientals i ocupacionals. Així mateix la història familiar s'ha de tenir en compte. També és important interrogar sobre l'edat d'inici dels símptomes i la freqüència d'aquests.

Quan parlem d'obstrucció nasal, tant el grau de molèstia del pacient com l'impacte que té sobre les activitats de la vida diària són bastant subjectius. A la pràctica clínica és habitual trobar pacients que amb el mateix grau d'obstrucció mesurat de manera objectiva, experimenten el símptoma de maneres molt diferents. És important, per tant, disposar d'eines que ens permetin quantificar de manera fiable i estandarditzada la gravetat del símptoma, tant objectiva com subjectivament (Bartra, 2011).

L'escala visual analògica (EVA) és una eina ideal per avaluar la gravetat de la rinitis al·lèrgica i ja ha estat validat mitjançant l'ús d'un únic punt de tall, però aquesta classificació en dos graus de severitat té el problema de no assignar els pacients de manera uniforme i de tenir un interval cec en aquells pacients amb puntuació entre 5 i 6 cm. Recentment, en estudi multicèntric transversal amb 3.572 pacients s'ha descrit l'ús de l'EVA per discriminar entre els tres graus de rinitis al·lèrgica (lleu, moderada i greu) seguint els criteris de gravetat ARIA modificats. L'EVA té una correlació significativa amb la puntuació de símptomes nasals i la qualitat de vida i els millors punts de tall per diferenciar entre RA lleu, moderada i greu són una puntuació de EVA de 4 i 7, respectivament (Del Cuvillo, 2017).

S'ha demostrat que l'EVA de gravetat per RA es pot utilitzar en tots els grups d'edat, inclosos els nens en edat preescolar (Morais-Almeida, 2013; Klimek, 2017; Bergmann, 2017). A més, l'EVA s'ha comparat amb altres mesures de resultat de QdV entre adults (18-75 anys), adolescents (12-17 anys) i nens (6-11 anys) en vida real, confirmant la correlació entre una puntuació d'EVA per als símptomes de RA i les puntuacions de QdV de manera similar en els tres grups d'edat (Devillier, 2016). Per tant, l'EVA de gravetat sembla ser una eina senzilla amb les mateixes propietats en adults, adolescents i nens.

La Face Rating Scale (FRS) s'ha utilitzat per avaluar l'obstrucció nasal en nens amb edats entre 3 i 12 anys (veure *Annex 1*), mostrant una bona correlació amb l'EVA i endoscòpia nasal (Ciprandi, 2010).

b) Exploració física

L'exploració física d'un pacient amb patologia rinològica ha de començar amb la inspecció de la piràmide nasal. S'ha de valorar la presència d'edema o hiperèmia a nivell cutani i de deformitats externes de la piràmide nasal.

Continuant amb la valoració externa del nas, s'avalua la simetria de les narius, la presència d'una luxació del cartílag quadrangular, la forma de la columel·la i la punta nasal. Així mateix, és important determinar si existeix col·lapse de les ales nasals durant la inspiració, ja que podria ser un factor causant d'obstrucció nasal.

- *Rinoscòpia anterior.* Per a realitzar una rinoscòpia anterior es necessita una font de llum (idealment un fotòfor frontal) i un espècul nasal de Killian (Figura 8). Aquesta exploració permet avaluar la part anterior de les fosses nasals, especialment l'àrea vestibular (àrea I Cottle), àrea valvular (II) i àtic nasal (àrea III) (Figura 4). A nivell d'estructures anatòmiques podem observar el septe nasal, on podem trobar desviacions, luxacions, perforacions o punts sagnants amb vasos dilatats. Lateralment trobem els cornets inferiors, ens hem de fixar en el color de la mucosa, típicament pàl·lida en processos al·lèrgics i hiperèmica en processos inflamatoris. La mida del cornet també s'ha d'avaluar, hi ha classificacions descrites que ajuden a descriure'n els graus d'hiperplàsia (Friedman, 1999). El meat inferior és perfectament visible durant la rinoscòpia anterior, i s'ha de descriure si està ocupat per secrecions, pòlips, tumoracions o lliure, en el cas del meat mig pot ser més difícil de valorar, la hiperextensió del cap del pacient pot facilitar-ne l'exploració.
- *Endoscòpia nasal.* Actualment és una tècnica estesa i la majoria de les consultes otorinolaringològiques disposen d'un endoscopi rígid (0º, 30º o 45º) (Figura 8) i/o un fibroendoscopi. L'endoscòpia nasal ens permet explorar totes les estructures de les fosses nasals, arribant a la part posterior i més superior que no és explorable mitjançant la rinoscòpia anterior. Abans de realitzar l'endoscòpia es pot aplicar anestèsic tòpic ± vasoconstrictor per tal de disminuir les molèsties al pacient i el risc de sagnat. Comencem l'endoscòpia explorant el vestibul, la porció anterior del septe nasal i el cornet inferior, seguidament explorem la part antero-superior, la zona de l'aggeer nassi, el cornet i meat mig i el recés frontal. Continuem avançant l'endoscopi pel terra de la fossa fins a la coana i explorem el cavum, descrivint asimetries del rodet tubàric, fosseta de Rosenmüller i adenoides.



Figura 8. Rinoscòpia anterior i endoscopi nasal

c) Rinomanometria i Rinometria acústica

La rinomanometria és la tècnica objectiva que permet estudiar les resistències mecàniques de les fosses nasals al pas d'aire. Permet comparar la sensació subjectiva del pacient en quant a la obstrucció nasal amb la repercussió funcional objectiva de les alteracions anatòmiques, així com comprovar l'eficàcia funcional d'un tractament quirúrgic i quantificar la hiperreactivitat nasal (Fabra, 2005 b).

La *rinomanometria anterior activa* és la tècnica més utilitzada, on el pacient respira activament per una fossa nasal mentre que per l'altre, es mesura la diferència de pressió entre la nariu i la coana.

Aquesta tècnica permet mesurar simultàniament el dèbit i les variacions de pressió que experimenta el corrent aeri en travessar les fosses nasals en les diferents fases de la respiració. Les dades de la prova queden registrades en un rinograma que consta de dos parts. En la primera part, hi ha un eix de coordenades X-Y que reflexa la relació entre el gradient de pressió (expressat en pascals: Pa) i el flux (expressat en cm^3/segon). El flux és el punt en què la corba talla a la línia de la pressió de referència (sol ser als 100-150 Pa). En general considerem un flux total correcte si a 100 Pa està per sobre de $530 \text{ cm}^3/\text{segon}$ en dones i $550 \text{ cm}^3/\text{segon}$ en homes. S'han descrit diferents rangs de valors per definir el grau d'obstrucció (lleu, moderada, greu o molt greu) (Fabra, 2005 b). El segon gràfic té dues corbes que relacionen els paràmetres pressió-temps i

flux-temps. Els altres tipus de rinomanometria són l'anterior passiva i la posterior activa (Sánchez-López 2011).

La *rinometria acústica* és un mètode objectiu per estudiar les dimensions de la cavitat nasal. Es tracta d'una tècnica senzilla, ràpida i no invasiva basada en l'anàlisi de les ones sonores reflectides, el que permet calcular les àrees de secció transversa i el volum de la fossa nasal. Els valors de normalitat estan àmpliament descrits en diferents treballs (Muñoz-Cano, 2011). El pacient ha d'estar en repòs 30 minuts abans de la prova i haver-se abstingut de medicació que interfereixi en la ventilació nasal, (corticoides tòpics, vasoconstrictors sistèmics i locals) i l'habitació on es realitzi la prova ha d'estar en condicions constants de temperatura i humitat. La rinometria acústica pot fer-se en pacients amb obstrucció nasal greu, ja que no requereix flux aeri nasal. A més, és una tècnica validada en comparació amb tècniques d'imatge (TC i RMN) per avaluar la geometria nasal. La vasoconstricció influeix en el flux global i sobretot en l'àrea corresponent a la cap del cornet inferior, que pot variar fins a un 40%. El major augment de les àrees en rinometria acústica indica una alteració a nivell de mucosa nasal (cornet inferior), i en cas contrari, assenyalava més cap a un problema estructural (dismòrfia septal).

d) Proves d'imatge

Les diferents tècniques radiològiques que tenim a l'abast avui en dia (especialment la tomografia computaritzada, TC, i la ressonància magnètica nuclear, RMN) ens ajuden a diagnosticar i a fer el seguiment de diverses patologies nasosinusals. Un dels grans objectius de les tècniques d'imatge però, és obtenir informació detallada de l'anatomia del pacient de cara a planificar una cirurgia. En aquest sentit, no són proves indicades en el cas de pacients amb un diagnòstic clar de RA que responen correctament al tractament mèdic.

Amb l'evolució de la TC, la radiologia convencional ha perdut rellevància en les últimes dècades, especialment en la valoració de l'àrea nasosinusal, on hi ha múltiples estructures superposades amb diferents densitats radiològiques que en fan difícil la seva valoració. Actualment la radiografia simple de perfil de cavum no és una exploració indicada, però cal tenir en comte que pot ser d'utilitat per establir el grau de compromís de l'amígdala faríngia (grau d'hiperplàsia adenoïdal) en casos on no es pugui fer una endoscòpia nasal. La radiografia simple de sins paranasals és poc sensible i d'utilitat limitada per al diagnòstic de la rinosinusitis a causa de les altes taxes de falsos positius i negatius i la subestimació de patologia en comparació amb la tomografia computada i la ressonància magnètica (Fokkens 2012). Principalment permet valorar la ocupació dels sins maxil·lars observant edema de mucosa, velament total dels sins o la

presència d'un nivell hidroaeri. Cal recordar que la pneumatització dels sins paranasals existeix des del naixement, però adquireix significat diagnòstic a partir dels dos anys.

Pel que fa a la tomografia computada, proporciona informació útil sobre les estructures òssies i les cavitats d'aire dels sins paranasals. Tanmateix, no és necessària en l'avaluació inicial i el diagnòstic rutinari de la rinosinusitis, excepte en els casos en què hi ha signes i símptomes unilaterals, diagnòstic incert, malaltia greu o difícil de tractar, altres signes de complicacions extra-sinusal, o bé per planificar una cirurgia endoscòpica nasosinusal funcional (Fokkens, 2012).

La ressonància magnètica s'utilitza actualment com un estudi complementari en els casos en què els teixits tous poden estar implicats, com ara una infecció agressiva dels sins amb afectació ocular o intracraneal, sinusitis fúngica invasiva o en l'avaluació de tumors sinonasals (Cornelius, 2013).

3. 5. Tractament quirúrgic de les alteracions obstructives nasals en la rinitis al·lèrgica

La RA origina inflamació, augment de les cèl·lules productores de moc i de l'estroma vascular, el que acaba produint un augment en el volum dels cornets i es tradueix clínicament en obstrucció nasal. Aquesta obstrucció es tracta fonamentalment amb CIN, però quan apareix una fibrosis irreversible, els fàrmacs no aconsegueixen reduir els cornets i s'ha de plantejar el tractament quirúrgic. L'ús de la cirurgia de les AON en pediatria es reserva per a casos concrets de rinitis resistent al tractament habitual i/o que presenten alteracions anatòmiques franques. A continuació es detalla el tractament quirúrgic de les diferents AON.

3. 5. 1. Dismòrfia septal

Entre les causes de dismòrfia septal, els traumatismes del naixement són responsables del 6% de les deformitats de l'envà nasal en adults (Suárez 2007). La majoria de les dismòrfies i luxacions del septe estan explicades per les forces oposades que aquest pateix des dels centres d'ossificació etmoïdals cap avall i el creixement de la cresta maxil·lar i vòmer cap amunt. L'actuació d'aquests factors durant la infància donen origen a seqüeles que poden manifestar-se en l'edat adulta com ara la caiguda de la punta nasal, desviació de la porció cartilaginosa de la piràmide o laterorrínies. A més d'aquestes causes adquirides, cal recordar les causes congènites; hi ha factors anatòmics hereditaris que influiran en el creixement i

desenvolupament de l'envà nasal, el que fa que hi hagi famílies que presenten una piràmide nasal d'una morfologia determinada. En general es consideren hereditàries les dismorfies septals posteriors, Mladina però, va fer un estudi a Croàcia en el que va trobar que el tipus 6, que inclou una deformitat septal anterior amb una cresta òssia contra lateral, també semblava tenir un patró hereditari (Mladina 2003).

Històricament s'ha desaconsellat la cirurgia nasal en edat pediàtrica per la possible lesió dels centres de creixement nasal i la repercussió que això podria tenir en el desenvolupament facial (Cingi 2016). En un dels primers articles sobre el creixement nasal i cirurgia septal, Gilbert i cols. (Gilbert 1958) es posicionaven en contra de la resecció del cartílag quadrangular a causa del seu paper en la determinació de la projecció caudal i ventral del nas. Posteriorment, Farrow et al. (Farrow 1970) van concloure que la cirurgia nasal s'hauria de retardar fins que el desenvolupament nasal sigui complet, llevat que existeixi una alteració en la forma o funcionament que també interfereixi amb el creixement i desenvolupament facial. En els últims anys però, hi ha hagut un reconeixement cada vegada major de que les alteracions del septe nasal poden ser reparades quirúrgicament sense que això afecti negativament al desenvolupament facial (Freng 1985, Huizing 1979, Pirsig 1977, Healy 1986, Tasca 2011). No obstant, sí que s'ha de tenir en compte que aquesta cirurgia ha de ser mínima i conservadora, intentant extirpar el menor teixit possible i centrant-se en la regió patològica (Can, 2005).

En l'estudi amb el seguiment postquirúrgic més llarg publicat a la literatura fins ara (Tasca, 2011), els pacients sotmesos a septoplastia durant la infància es van seguir durant un llarg període utilitzant el mètode antropomètric. En el moment de la cirurgia, els pacients tenien una edat mitjana de 9,5 anys (5,6-12,5 anys). El seguiment mitjà va ser de 12,2 anys. Els autors van concloure que la septoplastia no interfereix amb el procés normal del creixement nasal, a part d'una discreta reducció de l'angle nasolabial a llarg termini. A més, a diferència dels estudis anteriors, aquest estudi ha demostrat que la cirurgia no influeix en la longitud del dors nasal. Per altra banda Adil et al. (Adil, 2014) van descriure que les indicacions més comunes de la septoplastia en edat pediàtrica són les desviacions post-traumàtiques i l'obstrucció greu de la via aèria nasal. Els autors també afirmen que la cirurgia nasal es pot realitzar de forma segura en pacients pediàtrics seleccionats, inclús abans de l'adolescència. L'última revisió publicada sobre rinoseptoplastia pediàtrica (Gupta, 2017) també conclou que és una intervenció segura en la població pediàtrica, sense presentar efectes negatius sobre el creixement craniofacial. De fet, defensen que la cirurgia es pot utilitzar eficaçment per al tractament d'una àmplia gamma de patologies. No obstant això, aquest estudi assenyala una taxa de revisió del 13,5%, més alta que la descrita en la majoria de sèries d'adults, i la insatisfacció estètica té un paper important.

Davant un pacient pediàtric amb una dismòrfia septal, l'otorinolaringòleg ha de valorar adequadament dues circumstàncies; per una banda, les alteracions septals poden augmentar durant el creixement, empitjorant la simptomatologia, i la obstrucció nasal i la conseqüent respiració oral podrien alterar el creixement maxil·lofacial (paladar ojival, malposició dentària, maloclusió); per l'altra, una correcció excessiva amb resecció d'una gran quantitat de l'envà, podria, teòricament, alterar el creixement i deixar un defecte funcional i estètic al pacient.

a) Septoplàstia

El paper de septoplàstia per al tractament de l'obstrucció nasal en la RA és poc conegut. El septe nasal no és un factor contribuent en la malaltia al·lèrgica, ja que aquesta estructura no experimenta els canvis dinàmics dels cornets, però sí que pot influir en empitjorar l'obstrucció nasal i/o dificultar la correcta administració de fàrmacs intranasals. Hi ha una escassetat de literatura en l'estudi del paper de la septoplàstia com a tècnica única per a millorar l'obstrucció nasal en pacients amb RA (Chhabra 2014).

En un estudi realitzat per Karatzanis et al. (Karatzanis 2009) 176 pacients distribuïts en 2 grups (pacients amb RA i desviació septal i pacients només amb desviació septal) van ser sotmesos a septoplàstia. Els autors van concloure que tant la millora subjectiva i com l'objectiva (rinomanometria anterior) va ser significativament major en els pacients sense RA. Aquest estudi concorda amb d'altres que fins i tot mencionen la RA com una contraindicació relativa de la cirurgia septal, degut principalment a la manca de millora significativa en l'obstrucció nasal (Stoksted 1983, Fjermedal 1988). Per aquesta raó, es necessita un enfocament prudent en el tractament de la DS en pacients amb RA, ja que els pacients al·lèrgics poden estar menys satisfets amb el resultat quirúrgic que els pacients no al·lèrgics (Fjermedal 1988). No obstant això, és evident que les deformitats rígides del septe, com ara els esperons ossis o les desviacions cartilaginoses, poden empitjorar l'obstrucció nasal subjectiva en els pacients amb RA. En nens amb dismòrfies septals obstructives severes, la septoplàstia endonasal conservadora ha demostrat millorar significativament la QdV dels pacients (Anderson, 2016), sempre tenint present que el tractament quirúrgic del septe nasal per si sol no és suficient i sovint ha de complementar-se amb el tractament quirúrgic dels cornets i sempre, amb el tractament mèdic de la RA.

Pel que fa a la septoplàstia pediàtrica hi ha algunes regles fonamentals que han de ser respectades (Tasca 2011):

- El septe cartilaginós s'ha de reconstruir completament, preferiblement amb cartílag septal autòleg no esmicolat, per tal de minimitzar l'ocurrència d'una perforació septal i / o formació de cicatrius entre la mucosa de cada costat del septe.
- La preservació de la integritat del mucopericondri és essencial per a la regeneració del cartílag i la seva supervivència després de l'autotrasplantament.
- Les sutures ajudaran a prevenir el desplaçament del cartílag i per tant, una posterior aparició de desviació.
- S'hauria d'evitar la separació del cartílag septal del cartílag lateral superior per evitar irregularitats en el dors nasal causades pel creixement reactiu del septum nasal desviat.

Tot i això, cal recordar que la patologia septal recurrent associada a una alteració del desenvolupament nasal pot ocórrer fins i tot diversos anys després de la cirurgia, i un percentatge variable de septoplàsties pediàtriques requereix una revisió quirúrgica en edat adulta (Jugo, 1987; Koltai, 1992; Becker, 2008).

3. 5. 2. Hiperplàsia de Cornets Inferiors

La millora simptomàtica després de la reducció dels cornets inferior en pacients amb RA es produeix a través de diversos mecanismes (Chhabra, 2014). En reduir la superfície de la mucosa del cornet, hi ha menys punts de contacte disponibles per als al·lèrgens. A més, la cirurgia provoca un teixit cicatricial dins de la submucosa que destrueix la vascularització i les estructures glandulars i en dificulta el nou creixement mitjançant la fibrosi. Addicionalment, hi ha un augment de la permeabilitat nasal, de manera que la cavitat nasal pot acomodar més fàcilment l'edema dels cornets inferiors que acompanya la inflamació al·lèrgica. L'efecte global és una millor qualitat de vida mitjançant la disminució de l'obstrucció nasal (Chhabra, 2014).

El punt més estret de la fossa nasal és la vàlvula nasal, que alhora és el lloc principal de la resistència nasal al flux d'aire, i canvia segons el volum del cornet inferior. Altres causes d'obstrucció nasal com la hipertròfia adenoïdal, la dismòrfia septal o l'atrèsia de coanes s'han d'excloure abans de concloure que els cornets inferiors en són la causa.

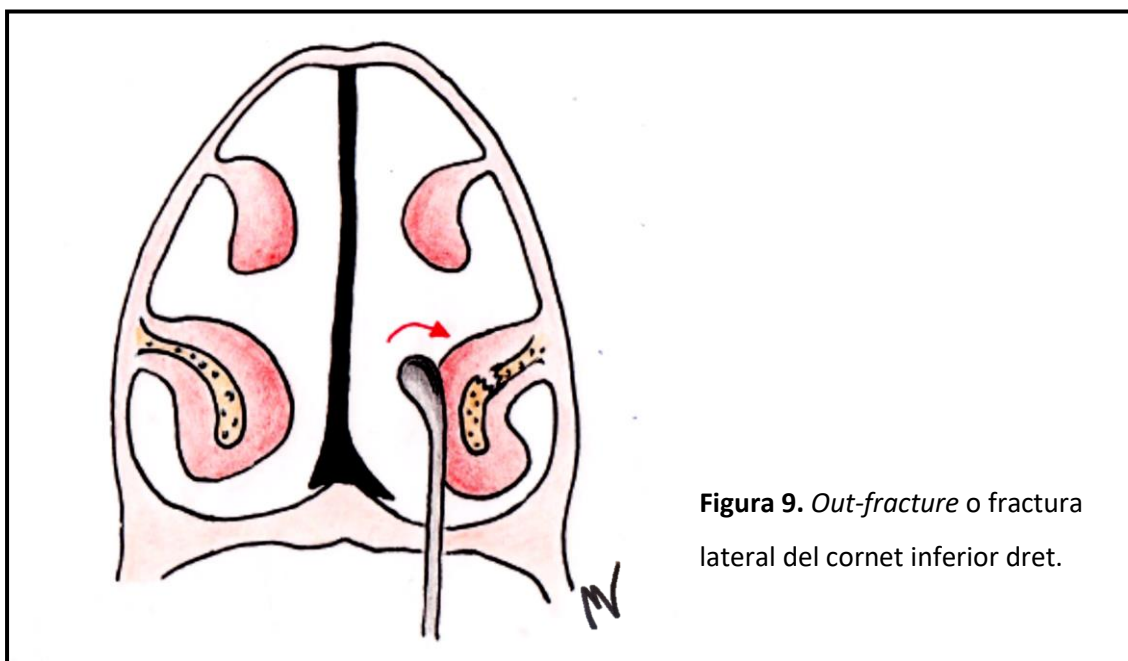
Actualment hi ha una manca d'assajos controlats aleatoris per avaluar el paper de la cirurgia de cornets inferiors per l'obstrucció nasal en pacients amb RA refractària al tractament mèdic (Jose, 2012). Tot i això, en un article recent (Manzi, 2017) amb pacients pediàtrics amb RA, els autors exposen que l' *out-fracture* i la resecció submucosa amb microdebridador dels cornets inferiors

milloren la qualitat de vida dels nens amb congestió nasal crònica i alhora permeten reduir l'ús diari de medicaments. Altres autors (Kojima, 2013) també afirmen que els procediments de reducció de cornets han demostrat una millora significativa en els qüestionaris QdV en població pediàtrica i adults amb RA.

a) Luxació/fractura lateral de cornets inferiors o "Out-fracture"

L' *out fracture* o fractura lateral del cornet inferior (Figura 9) és especialment útil quan hi ha una prominència òssia o la part òssia del cornet és excessivament ample. L' *out-fracture* és la tècnica quirúrgica més conservadora i menys traumàtica per a la mucosa nasal i les estructures circumdants, ja que les funcions de la mucosa romanen intactes (Chhabra, 2014). Habitualment es combina amb una tècnica de reducció de la mucosa o submucosa, realitzant-se aquesta primer, ja que la fractura lateral dels cornets desplaça lateralment el teixit, de manera que la visualització és més difícil, i també crea fragments ossis a través de microfractures, el que podria limita l'avanç dels instruments en la submucosa.

Aksoy et al. (2010) van trobar reduccions estadísticament significatives en la distància entre el cornet inferior i la paret nasal lateral després de l' *out-fracture* en 40 pacients. Aquest efecte va ser sostingut als 6 mesos de la intervenció, el que suggereix que lateralització persisteix. Cal destacar però, que posteriorment a l' *out-fracture*, si no es realitza cap acció més sobre el cornet, es produeix una hiperplàsia compensadora de la mucosa medial (Lee, 2017) (Figura 9).



b) Vaporització làser

L'objectiu de la teràpia làser és prevenir el dany excessiu de la mucosa i l'exposició òssia tot i mantenint la inducció de fibrosi i reduint la superfície del cornet. Els defensors del tractament amb làser citen com a avantatges el millor control de l'hemostàsia, la reducció del dolor postoperatori i la millor cicatrització. No obstant, tot i que els làsers tenen un baix perfil d'efectes secundaris reportats, l'equip és car, voluminós, i no està disponible en molts centres mèdics. A més, dany de la mucosa produït pels làsers també pot induir la formació de sinèquies i el síndrome del nas buit (Chhabra, 2012).

c) Turbinoplàstia per radiofreqüència i *Coblation*

Aquesta tècnica consisteix en inserir una agulla directament en el cornet inferior per tal d'administrar una energia de baixa freqüència, que causa agitació iònica dels teixits (Chhabra, 2014). L'efecte tèrmic es limita a la capa submucosa, conservant així l'epiteli superficial i la ciliar (Hytönen, 2009). En el moment d'aplicar la radiofreqüència (RDF) es produeix una necrosi coagulativa, i posteriorment apareix la contractura de la cicatriu i la retracció de teixit. Amb el temps, parts de la cicatriu fibrosa es reabsorbeixen, i la cicatriu submucosa s'adhereix al periosti, el que redueix la mida del cornet i fa que sigui menys susceptible a l'edema i congestió. En el primer estudi a llarg termini d'aquesta tècnica, Lin et al. (2010) van seguir 101 pacients fins a 5 anys després de la intervenció de turbinoplàstia per RDF per al tractament de la RA. Les taxes de resposta als 6 mesos i als 5 anys van ser del 77,3% i del 60,5%, respectivament, i els autors reporten una millora significativa en l'obstrucció nasal, rinorrea, esternuts, prurit nasal i ocular; tot i això, en l'estudi no es menciona si els pacients van continuar amb el tractament mèdic de la RA.

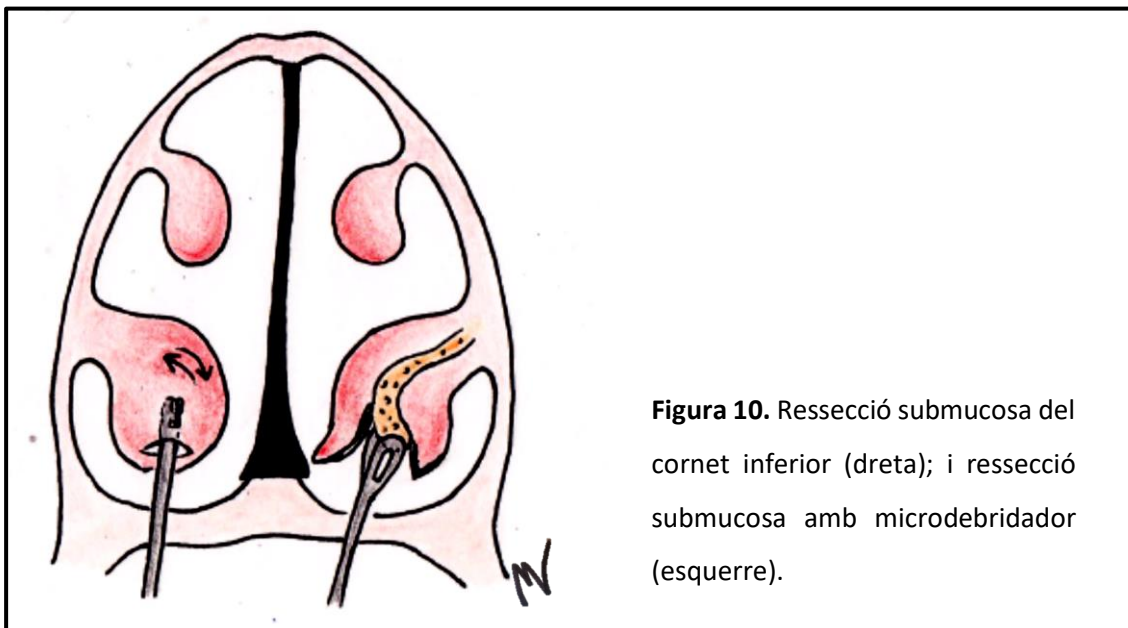
La tecnologia *Coblation* difereix de les altres tecnologies de RDF basades en un procés tèrmic de ionització molecular perquè aconsegueix la desintegració de les molècules a baixa temperatura, amb una mínima necrosi del teixit circumdant (Siméon, 2010). La seva popularitat ha anat en augment els darrers anys i diferents estudis en pacients pediàtrics amb RA (Siméon, 2010; Bitar, 2014) assenyalen que la reducció dels cornets amb aquesta tècnica no només millora l'obstrucció nasal, sinó que també disminueix significativament símptomes com els esternuts, prurit nasal i rinorrea i millora la QdV dels pacients.

La RDF de cornets i el *Coblation* són procediments ben tolerats amb efectes adversos mínims que poden realitzar-se amb seguretat en el quiròfan o fins i tot en alguns casos, a la consulta externa (Siméon, 2010).

d) Resecció submucosa del cornet inferior (Figura 10)

Quan es parla de 'resecció submucosa' en general es fa referència a la tècnica clàssica, la qual consisteix en elevar un penjoll de la mucosa al costat medial del cornet inferior, seguit de la resecció de l'os subjacent. L'avantatge d'aquesta tècnica és que es conserva la mucosa, el que reté la funció ciliar i permet mantenir la seva funció d'humidificació i filtrat de l'aire, i participar en les resistències nasals i la sensació de flux d'aire. Al mantenir la superfície també es redueix la formació de crostes, sinèquies, i osteïtis que resultant de l'exposició òssia. Com a desavantatges, hi ha el risc d'hemorràgia, ja sigui immediatament o de forma retardada, i la dificultat tècnica, que és major comparada amb altres tècniques com la RDF de cornets.

Mori et al. (1999) van estudiar 60 pacients amb RA perenne severa que es van sotmetre a turbinectomia submucosa i van ser seguits durant 1 any. Aquest estudi va trobar que la reducció de la submucosa va tenir efecte estadísticament significatiu en la secreció nasal i els esternuts, i la infiltració per cèl·lules IgE i eosinòfils també es va reduir.



La resecció submucosa amb microdebridador (Figura 10) és una forma de resecció submucosa que utilitza una petita incisió seguida de resecció del teixit cavernós que envolta el cornet ossi. Els avantatges inclouen l'aspiració simultània i una eliminació precisa del teixit. Tot i que el microdebridador és una eina molt eficaç per a la reducció dels cornets en RA, l'os del cornet no és eliminat, el que pot ser problemàtic en pacients amb un gruix ossi important, pel que l'addició d'una *out-fracture* pot estar justificada en aquests casos. Segons Chen et al. (2007) es tracta d'una tècnica generalment ben tolerada, amb pocs efectes secundaris a llarg termini i que proporciona efectes beneficiosos als pacients amb hiperplàsia de cornets.

3. 5. 3. Hiperplàsia adenoïdal

Les vegetacions adenoides formen, juntament amb les amígdales palatines i les amígdales linguals, l'anomenat anell limfàtic de Waldeyer. Es tracta d'un teixit constituït per una acumulació de fol·licles limfoides recoberts de mucosa respiratòria i constitueix la primera porta de defensa davant infeccions. La gran acumulació de teixit limfoide permet la producció d'IgA i diverses substàncies responsables de la immunitat cel·lular. En el nen, que encara es troba en fase d'elaboració de la seva immunocompetència, aquests òrgans es troben més desenvolupats que en l'adult. Així doncs, entre l'edat de 1 i 6 anys es considera normal la HA que ocupi fins a un 50% de la rinofaringe (López 2001).

a) Adenoïdectomia

No hi ha uns criteris quirúrgics estrictes per a la realització d'una adenoïdectomia, sinó més aviat una sèrie de recomanacions inspirades en bases científiques i recolzades en la bibliografia internacional i experiència dels diferents grups de treball. Bàsicament es recomana l'adenoïdectomia en pacients amb hiperplàsia adenoïdal que origina insuficiència respiratòria nasal mantinguda, documentada per endoscòpia nasal o radiografia lateral de crani, que confirma la massa adenoide i fa patent una reducció marcada del calibre de la via aèria. L'altre principal indicació de la cirurgia és la infecció adenoïdal recurrent amb repercussió òtica repetida o persistent (Cervera, 2006).

En referència a la correlació entre la hiperplàsia adenoïdal i la RA, Ameli et al. (2011) van investigar 205 nens i van trobar una correlació negativa ($r = -0,41$; $p < 0,001$) entre la gravetat de l'obstrucció nasal i el volum adenoïdal. Els autors van arribar a la conclusió que la hiperplàsia adenoïdal podria estar associada amb l'absència d'al·lèrgia, mentre que la hiperplàsia de cornets podria estar associada a la presència d'un teixit adenoïdal escàs. En la mateixa línia, Colavita et

al. (2015) van fer un estudi on l'adenoidectomia en nens amb RA no va millorar els seus símptomes.

3. 5. 4. Complex ostiomeatal

a) Cirurgia endoscòpica nasosinusal

Sovint, l'edema recurrent i la obstrucció nasal que presenten els pacients amb RA pot conduir a la inflamació del meat mig i el bloqueig del complex ostiomeatal. Això, al seu al seu torn pot predisposar als pacients a rinosinusitis aguda recurrent o rinosinusitis crònica (Badr, 2016; Veling, 2013; Gelincik, 2008). L'objectiu principal de la cirurgia endoscòpica nasosinusal en aquests casos és maximitzar la permeabilitat nasal.

Igual que amb la septoplàstia, la cirurgia endoscòpica nasosinusal (CENS) no té un paper primordial en el tractament de la RA per sí sola, però pot ser beneficiosa per a pacients que pateixen que tenen una RSC com a comorbiditat. Aquestes comorbiditats s'observen amb freqüència en els pacients amb RA, i si el tractament mèdic màxim resulta ineficaç per controlar els símptomes, llavors la cirurgia podria estar indicada. A més, la CENS pot combinar-se amb la reducció de cornets per tal de proporcionar una millora de l'obstrucció nasal en els casos més rebels o greus de RA (Chhabra, 2014).

3. 6. Impacte de la RA i les AON en la QdV de la població pediàtrica

Malgrat que es cita a les guies que les AON s'han de tenir en compte, no hi ha estudis que avaluïn el paper de les AON en l'afectació de la QdV de nens i adolescents amb RA persistent.

Gunhan et al. (2011), van avaluar 55 pacients adults amb RA i congestió nasal refractària al tractament mèdic (desloratadina) que a l'endoscòpia nasal presentaven hiperplàsia dels cornets inferiors. Els pacients es van assignar aleatòriament en 2 grups de tractament: corticoides intranasals (furoat de mometasona) o tractament quirúrgic dels cornets inferiors amb RDF. Els resultats es van determinar mitjançant rinomanometria anterior, EVA i un qüestionari de QdV específic per pacients amb rinoconjuntivitis (RQLQ) almenys 12 mesos després del tractament. La resistència nasal total mitjana només va disminuir significativament en el grup tractat amb RDF de cornets inferiors. A més, la RDF va presentar una reducció major en la percepció de la congestió nasal en les puntuacions de l'EVA. La puntuació del qüestionari RQLQ va millorar

significativament en ambdós grups 1 any després del tractament. Així doncs, els autors van concloure que la congestió nasal en pacients refractaris a antihistamínics orals sembla millorar amb els corticoides intranasals fins un cert punt, mentre que la RDF de cornets la redueix significativament tant si es mira amb paràmetres objectius com subjectius. Així doncs, les dues opcions són eficaces per augmentar la QdV en pacients amb RA.

Posteriorment, un grup italià (Di Rienzo Businco, 2014), va estudiar l'eficàcia d'una tècnica per a la reducció dels cornets inferiors, basada en una RDF que no produeix tant dany tèrmic (Ressonància Molecular Quàntica, RMQ), en un grup de pacients amb RA persistent moderada-greu amb tractament mèdic adequat (CIN i antihistamínic oral). Els pacients van ser assignats aleatòriament a dos grups homogenis (grup control i grup estudi) i cada grup incloïa 145 pacients adults. Els dos grups van rebre el tractament mèdic durant 90 dies. Abans del tractament mèdic, els pacients en el grup estudi es van sotmetre a turbinoplàstia endoscòpica inferior mitjançant RMQ. A tots els pacients se'ls hi va realitzar una endoscòpia nasal, rinomanometria basal, rinomanometria amb test de provocació nasal, temps de transport mucociliar, el qüestionari SNOT-22 i una EVA de símptomes nasals. Els resultats van mostrar una major eficàcia del tractament mèdic i quirúrgic combinat en comparació amb el tractament mèdic sol en el control de la RA associada amb hipertròfia dels cornets inferiors.

Simeón et al. (2010) van realitzar un estudi prospectiu amb 9 nens amb RA que van ser tractats amb turbinoplàstia mitjançant *Coblation*. La mitjana d'edat era de 12,7 anys. L'obstrucció es va avaluar mitjançant rinomanometria, una EVA, endoscòpia nasal i el qüestionari de qualitat de vida PRQLQ. Després del procediment, tots els pacients van mostrar una reducció en l'obstrucció nasal i una millora en les puntuacions PRQLQ. Aquest és dels pocs estudis realitzats en nens, però el nombre de pacients estudiats és molt petit per a treure'n conclusions robustes.

II. Hipòtesi i Objectius

II. Hipòtesi i Objectius

1. PREGUNTA CIENTÍFICA

Estan relacionades les alteracions anatòmiques intranasals obstructives amb la mala resposta al tractament mèdic, la gravetat i la manca de control de la rinitis al·lèrgica persistent en nens i adolescents?

2. HIPÒTESI

2.1. Hipòtesi general

La nostra hipòtesi estableix que hi ha una alta prevalença d'alteracions obstructives intranasals en els nens i adolescents amb rinitis al·lèrgica persistent i refractària al tractament mèdic, i que aquestes alteracions tenen un impacte negatiu en els símptomes, la qualitat de vida, la gravetat i el control d'aquests pacients, essent responsables de la manca de resposta al tractament mèdic conservador.

2.2 Hipòtesis específiques per estudis

Estudi 1. NODPAR – Alteracions nasals obstructives

***Nasal Obstructive Disorders induce medical treatment failure in Pediatric Persistent Allergic Rhinitis (The NODPAR Study).* Les alteracions obstructives nasals indueixen el fracàs del tractament mèdic en pacients pediàtrics amb rinitis al·lèrgica persistent.**

Hi ha una elevada prevalença d'alteracions obstructives intranasals en els nens i adolescents amb rinitis al·lèrgica persistent moderada i greu que està associada a una major intensitat de símptomes, major gravetat de la malaltia i mala resposta al tractament mèdic.

Estudi 2. NODPAR – Qualitat de Vida

Nasal obstructive disorders impair health-related quality of life in adolescents with persistent allergic rhinitis: a real-life study. Les alteracions obstructives nasals perjudiquen la qualitat de vida dels adolescents amb rinitis al·lèrgica persistent: un estudi en vida real.

Les alteracions obstructives intranasals tenen un impacte negatiu greu sobre la qualitat de vida dels nens i els adolescents amb rinitis al·lèrgica persistent que és major en els no responedors al tractament mèdic.

Estudi 3. NODPAR – Dismòrfia Septal

Influence of Nasal Septum Deformity on Nasal Obstruction, Disease Severity and Medical Treatment Response among Children and Adolescents with Persistent Allergic Rhinitis.

Influència de la dismòrfia septal en l'obstrucció nasal, la gravetat i la resposta al tractament mèdic de nens i adolescents amb rinitis al·lèrgica persistent.

Les deformitats septals nasals anteriors que afecten la zona de la vàlvula i les deformitats bilaterals provoquen major simptomatologia d'obstrucció nasal i estan lligades a la manca de resposta al tractament mèdic.

Estudi 4. NODPAR – Pèrdua d'Olfacte

Smell loss is associated with severe and uncontrolled disease in children and adolescents with persistent allergic rhinitis. La hipòsmia s'associa amb la rinitis al·lèrgica persistent greu i no controlada en nens i adolescents amb rinitis al·lèrgica persistent.

La manca de resposta al tractament mèdic, la presència d'alteracions obstructives intranasals, i la gravetat i el control deficient de la rinitis s'associen a la presència i major intensitat de pèrdua de l'olfacte en pacients pediàtrics amb rinitis al·lèrgica persistent.

3. OBJECTIUS

3. 1. Objectiu general Determinar els factors de risc, sobretot les alteracions anatòmiques obstructives intranasals, associats a la manca de resposta al tractament mèdic en nens i adolescents amb RA persistent moderada i greu.

3. 2. Objectius específics per estudis

1) Estudi 1. NODPAR – Alteracions nasals obstructives:

- Objectiu Primari

Determinar la prevalença d'alteracions anatòmiques intranasals obstructives (desviació septal, hiperplàsia de cornets, hiperplàsia adenoïdal) així com la seva relació amb els símptomes nasals, la gravetat de la malaltia i la resposta al tractament mèdic en pacients amb RA persistent moderada i greu.

- Objectius Secundaris

- Estudiar els possibles factors de risc associats a la mala resposta al tractament mèdic de la RA (edat, gènere, asma associada, RSC, conjuntivitis).
- Analitzar la intensitat dels diferents símptomes nasals (cefalea / pressió facial, obstrucció nasal, rinorrea, esternuts, picor nasal, epistaxi i hipòsmia) en pacients amb RA, responedors o no al tractament mèdic, amb o sense alteracions anatòmiques intranasals.
- Estudiar l'impacte individual de cada alteració anatòmica i el seu impacte associat quan es presenten conjuntament sobre la resposta al tractament mèdic.

2) Estudi 2. NODPAR – Qualitat de Vida:

- Objectiu Primari

Investigar l'alteració de la qualitat de vida en els pacients amb RA persistent segons l'edat (nens i adolescents), la gravetat de la malaltia, la resposta al tractament i la presència d'alteracions anatòmiques intranasals.

- Objectius Secundaris
 - Estudiar la correlació entre els símptomes nasals (mesurats per EVA) i la puntuació global i dominis dels qüestionaris de qualitat de vida.
 - Estudiar l'impacte sobre la QdV de cada alteració anatòmica per separat i el seu impacte associat quan es presenten conjuntament.
 - Analitzar les diferències en qualitat de vida segons el gènere dels pacients.

3) Estudi 3. NODPAR – Dismòrfia Septal:

- Objectiu Primari
Avaluar l'impacte dels diferents tipus de desviació de l'envà nasal en l'obstrucció nasal, la gravetat de la rinitis i la resposta al tractament mèdic en els pacients pediàtrics amb RA persistent.
- Objectius Secundaris
 - Descriure la prevalença dels diferents tipus de DS en la nostra població d'estudi.
 - Estudiar la diferència en els símptomes nasals segons el tipus de DS.

4) Estudi 4. NODPAR – Pèrdua d'Olfacte:

- Objectiu Primari
Investigar la relació entre la disfunció olfactiva, la resposta al tractament mèdic i la gravetat i control de la RA en pacients pediàtrics.
- Objectius Secundaris
 - Estudiar l'impacte dels trastorns obstructius nasals en l'olfacte de la població pediàtrica amb PER.
 - Investigar l'associació existent entre la pèrdua de l'olfacte i la manca de control de la RA en nens i adolescents.

III. Treball Experimental

METODOLOGIA GENERAL I DISSENY DE L'ESTUDI

La mateixa metodologia i disseny van ser utilitzats en les 4 publicacions.

1. POBLACIÓ de l'ESTUDI:

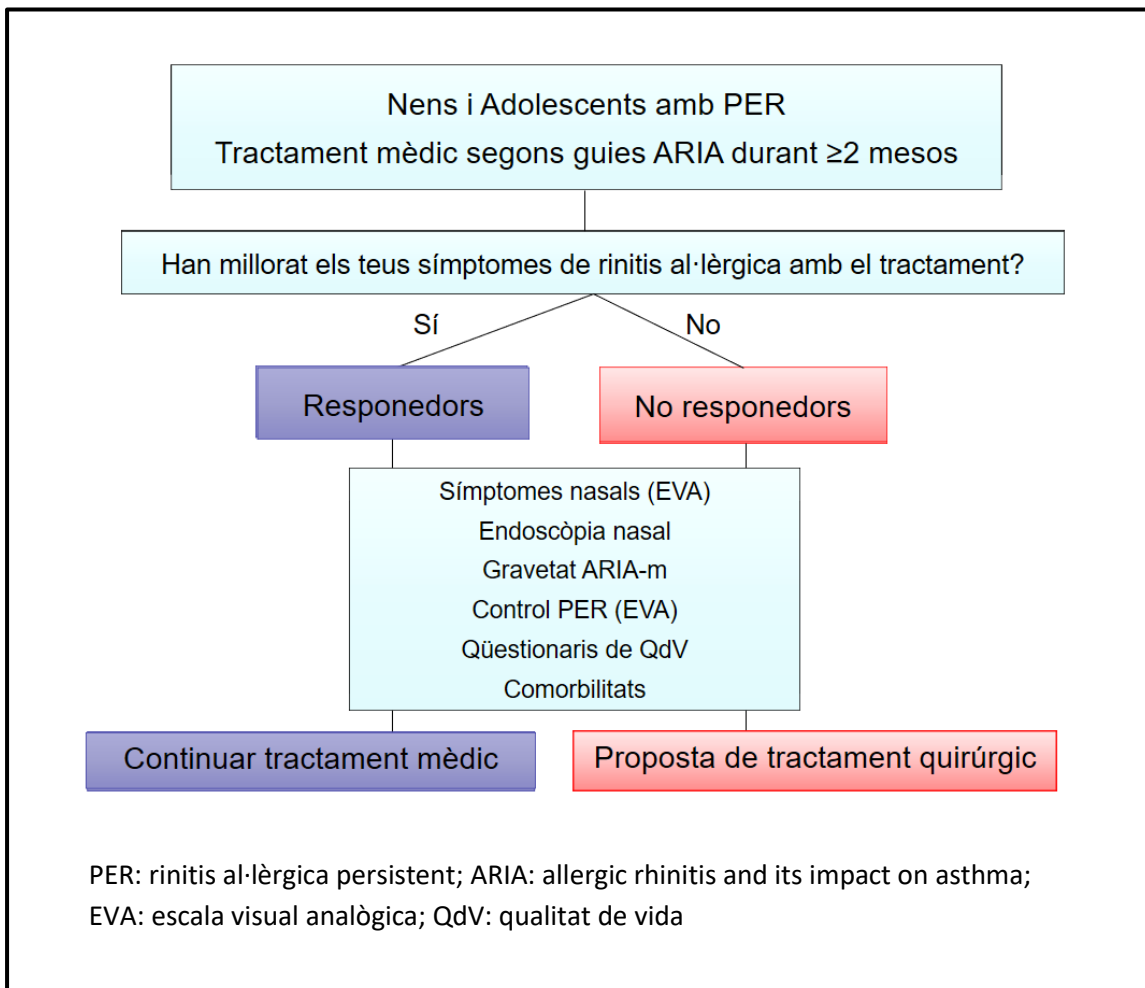
- *Criteris d'inclusió:* nens (6-11 anys) i adolescents (12-17 anys) diagnosticats de rinitis al·lèrgica persistent moderada / greu segons els criteris de la guia ARIA (síntomes nasals durant més de 4 dies a la setmana i durant més de 4 consecutius setmanes) que havien realitzat correctament el tractament mèdic específic per a la rinitis al·lèrgica a l'Hospital infantil Sant Joan de Déu.
- *Criteris d'exclusió:* infecció del tracte respiratori superior en les dues últimes setmanes, antecedent de cirurgia nasal i/o adenoïdal o la presència d'una malaltia concomitant greu.

2. DISSENY de l'ESTUDI

Es va realitzar un estudi prospectiu, no realitzat i no aleatori, des del juny de 2013 fins al març 2016. Es van incloure els nens i adolescents diagnosticats de rinitis al·lèrgica persistent (PER) moderada / greu derivats des del departament d'al·lèrgia de l'Hospital infantil Sant Joan de Déu. Tots els pacients van rebre tractament amb corticoides intranasals (fluticasona o mometasona) durant almenys 2 mesos consecutius a les dosis recomanades. En els subjectes no asmàtics es van afegir antihistamínics (desloratadina). Els pacients asmàtics van rebre antagonistes del receptor de leucotriens (montelukast). Cap pacient va rebre corticosteroides sistèmics en els 30 dies anteriors a la seva inclusió.

Després de corroborar l'adherència al tractament mèdic es va preguntar als pacients: "Han millorat els teus símptomes de rinitis al·lèrgica amb el tractament? (sí o no)". Els pacients que van presentar una manca de resposta al tractament mèdic es van incloure en el grup No Responedor (NR), mentre que els pacients amb una millora dels símptomes es van incloure en el grup de Responedors (R) (Figura 11). Es van avaluar les dades demogràfiques (edat i sexe), l'ús i la durada de la immunoteràpia específica i la presència de comorbiditats.

Figura 11. Protocol de l'estudi.



3. VARIABLES ESTUDIADAES

1. Gravetat de la PER.

Va ser avaluada amb la classificació ARIA-m per estratificar els pacients en diferents nivells: lleus (sense elements afectats), moderats (1-3 elements afectats) i greus (tots els quatre ítems afectats).

2. Síntomes nasals.

Es va utilitzar la puntuació en l'escala analògica visual (EVA) que varia des de 0 (no molest) a 100 mm (extremadament molest) per avaluar la gravetat de cada símptoma individual: obstrucció nasal, pèrdua d'olfacte, rinorrea anterior i posterior, dolor facial, pruija, esternuts i epistaxi.

Els nens menors de 12 anys també es van guiar per una escala de qualificació de cares dibuixades (*Face Rating Scale, FRS*) (Ciprandi, 2010) situada per sobre de la línia de l'EVA.

3. Alteracions obstructives nasals (AON).

Avaluades mitjançant endoscòpia flexible de 2,4 mm.

- Deformitat septal (0-2): 0, sense deformitat; 1, no obstructiva amb ocupació parcial de la fossa nasal; i 2, obstructiva amb el septum en contacte amb la paret nasal lateral. Paral·lelament es va utilitzar la classificació de Mladina (2008) com es detalla en el tercer article.
- Hiperplàsia cornets inferiors segons la classificació de Friedmann (1999).
- Hiperplàsia adenoïdal segons classificació endoscòpica de Parikh (2006).
- Addicionalment es va crear un sistema de qualificació endoscòpica per a l'anàlisi explicat en detall en el primer article.

4. Al·lèrgia.

El test d'al·lèrgia cutani (Prick test) es va realitzar utilitzant extractes contra àcars (*Dermatophagoides pteronyssinus* i *farinae*); pòllens (parietaria judaica, graminees, plantagos, artemisia, salsola, chenopodium, olivera, cupressaceae, platanus); caspa d'animals; i alternaria.

5. Asma.

El nivell de control de l'asma es va quantificar (de 0 a 3) d'acord amb el Consens internacional sobre (ICON) Asma pediàtrica (Papadopoulos, 2012): 0, sense control, 1, control parcial; 2, bon control; i 3, control complet.

6. Qualitat de vida (QdV).

La QdV es va mesurar mitjançant dos qüestionaris: el qüestionari de qualitat de vida de la rinoconjuntivitis pediàtrica (PRQLQ) (Juniper, 1998) i el qüestionari de qualitat de vida de la rinoconjuntivitis en adolescents (AdoIRQLQ) (Juniper, 1994 a). Segons l'edat, els pacients es van estratificar en nens (6-11 anys) i adolescents (12-17 anys).

En els nens, el PRQLQ va ser administrat pels autors (MV i FM) i se'ls va demanar als nens que recordessin les seves experiències durant els 7 dies anteriors. Els adolescents van completar l'AdoIRQLQ per si mateixos a la clínica.

4. ANÀLISI ESTADÍSTICA

L'anàlisi estadística es va realitzar emprant el programa Epiinfo per a Windows (Epiinfo TM 7.1.5, Atlanta, EUA). Per a les dades que seguien una distribució normal, les diferències entre les mitjanes de grup es van estudiar mitjançant una anàlisi de variància (ANOVA). Les anàlisis intergrupals i intragrups es van realitzar amb proves de dues cues amb significació a nivell de $p < 0,05$, i les dades es presenten com a mitjana \pm desviació estàndard. Es va fer una anàlisi descriptiva de les característiques demogràfiques i una anàlisi comparativa entre els grups utilitzant la prova χ^2 . Per tal de determinar la relació entre les diferents comorbiditats i la resposta al tractament, es van realitzar proves de regressió logística incondicional. També es van analitzar els coeficients de correlació de Pearson per determinar l'associació entre els símptomes nasals i els potencials factors de risc anatòmics, funcionals i immunoal·lèrgics. A fi de validar la pregunta per a la classificació dels pacients com a responedors o no responedors, es va realitzar un anàlisi de la corba ROC (Receiver Operating Characteristic).

Resum de l'Estudi 1. NODPAR - Alteracions obstructives nasals

Les alteracions obstructives nasals indueixen el fracàs del tractament mèdic en pacients pediàtrics amb rinitis al·lèrgica persistent (Estudi NODPAR).

Nasal Obstructive Disorders induce medical treatment failure in Pediatric Persistent Allergic Rhinitis (The NODPAR Study).

Introducció. La rinitis al·lèrgica (RA) és la malaltia crònica més freqüent de la infància. Quan el tractament mèdic no funciona adequadament, la cirurgia de les alteracions obstructives nasals (AON) és una opció terapèutica. La dismòrfia septal (DS), la hiperplàsia de cornets (HC) i la hiperplàsia adenoïdal (HA) poden causar obstrucció nasal a l'edat pediàtrica agreujant la simptomatologia de la RA. S'ha descrit que fins el 48% dels nens pot presentar DS, però fins ara no hi ha estudis que hagin investigat la prevalença de HC en la població pediàtrica general. A més, s'ha suggerit que la HC podria ser un factor predictiu per al diagnòstic de RA en els nens.

Objectius. L'objectiu del nostre estudi va ser avaluar la prevalença de les AON més freqüents i la seva influència en la resposta al tractament mèdic en nens i adolescents amb RA persistent (PER).

Metodologia. Es van estudiar prospectivament a 130 pacients pediàtrics amb PER. La *gravetat* de la PER va ser avaluada amb la classificació ARIA-m per estratificar els pacients en diferents nivells: lleus (sense elements afectats), moderats (1-3 elements afectats) i greus (tots els quatre ítems afectats). Es van avaluar les dades demogràfiques (edat i gènere), l'ús i la durada de la immunoteràpia específica i la presència de comorbiditats. Segons l'edat, els pacients es van estratificar en nens (6-11 anys) i adolescents (12-17 anys). Tots els pacients van rebre tractament amb corticoides intranasals (fluticasona o mometasona) durant almenys 2 mesos consecutius a les dosis recomanades. En els subjectes no asmàtics es van afegir antihistamínics (desloratadina). Els pacients asmàtics van rebre antagonistes del receptor de leucotriens (montelukast).

Resultats. El grup NR va presentar una major prevalença de DS obstructiva (45,3% vs. 11,4%; $p=0,0002$) i HC obstructiva (64,0% vs. 0%; $p=0,00001$) que el grup R. El major grau de DS i de HC van estar fortament associats amb la refractarietat al tractament mèdic. La prevalença de PER greu va ser més alta en el grup NR que en el grup R (62,8% vs. 22,7%; $p=0,00003$). Addicionalment, el bon control de l'asma es va associar amb una probabilitat de millora de la

PER amb el tractament mèdic (OR: 0,48 [0,25-0,88]; p=0,002). Per últim, la classificació ARIA-m va demostrar ser una eina vàlida per a discriminar entre pacients pediàtrics amb RA persistent moderada i greu, associant-se aquest grau de gravetat amb la resposta al tractament mèdic.

Conclusions. Les alteracions obstructives nasals (principalment la dismòrfia septal i la hiperplàsia de cornets) s'associen amb la manca de resposta al tractament mèdic en nens i adolescents amb PER. En aquests pacients, l'exploració otorinolaringològica amb endoscòpia nasal permet el diagnòstic precoç de les alteracions obstructives nasals potencialment tractables mitjançant cirurgia.

ORIGINAL ARTICLE

Nasal obstructive disorders induce medical treatment failure in paediatric persistent allergic rhinitis (The NODPAR Study)

Franklin S. Mariño-Sánchez^{1,2,3}, Meritxell Valls-Mateus^{1,4}, Karen Ruiz-Echevarría⁵, Isam Albidí^{3,4}, Paulina Cardenas-Escalante¹, Rosa Jiménez-Feijoo⁵, Jaime Lozano-Blasco⁵, María T. Giner-Muñoz⁵, Jesús Rodríguez-Jorge⁶, Oliver Haag¹, Ana M. Plaza-Martin^{7,*} & Joaquim Mulla^{3,4,#,*}

¹Unidad de Rinología Pediátrica, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; ²Unidad de Rinología, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ³Immunol·lèrgia Respiratòria Clínica i Experimental (IRCE), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain; Research Group of Excellence 2014-SGR-748, Generalitat de Catalunya; ⁴Unitat de Rinologia i Clínica de l'Olfacte, Servei d'Otorrinolaringologia, Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁵Secció de Inmunoalergologia, Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁶HNO-Center Luzern AG, Luzern, Switzerland

To cite this article: Mariño-Sánchez FS, Valls-Mateus M, Ruiz-Echevarría K, Albidí I, Cardenas-Escalante P, Jiménez-Feijoo R, Lozano-Blasco J, Giner-Muñoz MT, Rodríguez-Jorge J, Haag O, Plaza-Martin AM, Mulla J. Nasal Obstructive Disorders induce medical treatment failure in Paediatric Persistent Allergic Rhinitis (The NODPAR Study). *Pediatr Allergy Immunol* 2016; **00**.

Keywords

allergic rhinitis; nasal obstruction; nasal septum deformity; paediatrics; turbinate hyperplasia

Correspondence

Franklin Mariño-Sánchez, Servicio de Otorrinolaringología, Unidad de Rinología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar Viejo km. 9,100, Madrid 28034, Spain
E-mail: franklinmarino@gmail.com

*Equal contribution to senior responsibilities

#JM is also a corresponding author (jmulla@clinic.cat)

Accepted for publication 27 October 2016

DOI:10.1111/pai.12679

Abstract

Background: Allergic rhinitis (AR) is the most common chronic disease among children. To characterize the disease, a modified classification of severity (m-ARIA) has recently been validated in AR children. When medical treatment fails, surgery for nasal obstructive disorders (NOD) may be a therapeutic option. Our objective was to assess the prevalence of NOD and their influence in medical treatment response among children with persistent AR (PER).

Methods: In a prospective, real-life study, 130 paediatric PER patients (13.1 ± 2.8 years, females 31.5%, severe rhinitis 49%) referred from Allergy to ENT department were assessed for their response (R, responders; NR, non-responders) to medical treatment (intranasal steroids and antihistamines or antileukotrienes) by direct questioning and nasal symptom visual analogue scale, the presence of NOD (septal deformity, turbinate enlargement and adenoidal hyperplasia), comorbidities, nasal symptoms, rhinitis severity (modified ARIA criterion) and asthma control (International Consensus On Pediatric Asthma criterion).

Results: After 2 months of treatment, the NR group presented a higher prevalence of obstructive septal deformity and severe inferior turbinate enlargement when compared with the R group. Higher septal deformity and turbinate enlargement scores were strongly associated with treatment refractoriness. The prevalence of severe PER was also higher for the NR group. Higher asthma control scores were associated with the probability of treatment-induced improvement.

Conclusions: In paediatric PER patients, medical therapy refractoriness was associated with NOD, mainly septal deformity and turbinate enlargement. In those patients, ENT examination will facilitate an early NOD diagnosis in order to indicate potential corrective surgery.

Allergic rhinitis (AR) is the most common chronic condition in childhood (1). The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines developed a classification on the basis of the impairment of quality of life

(mild and moderate/severe) (2). Recently, a modified criterion (m-ARIA) has been introduced, which discriminates moderate from severe patients in paediatric untreated patients (3).

The most frequent comorbidities in AR children are conjunctivitis, asthma and atopic dermatitis (4). Despite the importance of nasal obstruction as a relevant symptom in AR and that anatomical nasal obstructive disorders (NOD) may also be a significant comorbidity, few attention has been paid to nasal endoscopy and NOD in AR international consensus guidelines (2, 5).

Septal deformity (SD), turbinate enlargement (TE) and adenoidal hyperplasia (AH) may cause nasal obstruction in children (5). Up to 48% of children present SD (6), but no study has investigated the prevalence of inferior TE in the paediatric general population. A relationship between nasal obstruction assessed by endoscopy and perception of nasal obstruction has been reported in children with AR (7). In addition, it has been suggested that TE might be a predictive sign for AR diagnosis in children (8).

To our knowledge, there are no published studies describing the prevalence of NOD on paediatric AR patients nor its relationship with medical treatment failure.

In this real-life study, the main objective was to demonstrate the impact of NOD on failure of medical treatment in children and adolescents with persistent AR (PER), as well as their impact on disease severity.

Methods

Study population and design

A non-randomized, prospective, real-life study was performed from June 2013 to August 2015. Children and adolescents ($n = 130$) diagnosed with moderate/severe PER according to ARIA guidelines criteria (nasal symptoms for more than 4 days a week and for more than 4 consecutive weeks) (2) referred from Allergy to ENT Department at Sant Joan de Déu Children's Hospital were included. All patients received treatment with daily oral intranasal steroids (fluticasone or mometasone) for at least 2 consecutive months at recommended doses. Non-asthmatic subjects added daily antihistamines (desloratadine). Asthmatic patients received daily leukotriene receptor antagonists (montelukast). Asthma pharmacotherapy (inhaled corticosteroids and beta-2 adrenergic agonists) was prescribed by paediatric allergists according to disease severity and level of control, with optimal maintenance doses sought on an individual basis. No patients had received systemic corticosteroids within 30 days prior to inclusion. PER severity was assessed by the m-ARIA items to classify patients on different levels: mild (no items affected), moderate (1–3 items affected) and severe (all of four items affected) (3).

After treatment adherence was corroborated by direct questioning (forgetfulness of using intranasal steroids <8 times in 2 months), patients were asked 'Have your symptoms of allergic rhinitis improved with the treatment? (yes or no)'. Patients who reported lack of symptom's improvement ($n = 86$) were included in the non-responders (NR) group while patients with successful improvement after medical treatment ($n = 44$) were included in the responders (R) group.

Demographic data (age and gender), the use and duration of specific immunotherapy and the presence of comorbidities were

evaluated. According to age, patients were stratified in children (6–11 years) and adolescents (12–17 years).

Exclusion criteria were as follows: upper respiratory tract infection in the last 2 weeks, previous nasal/adenoidal surgery or the presence of a serious concomitant illness. The ethics committee of our institution approved the study and signed informed consent was obtained from patient's legal guardians.

Nasal outcomes

Nasal symptoms

A visual analogue scale score (VASs) ranging from 0 (not at all bothersome) to 100 mm (extremely bothersome) was used to assess the severity for each individual symptom: nasal obstruction, smell loss, anterior and posterior rhinorrhea, facial pain, itching, sneezing and epistaxis. Children under 12 years old were additionally guided by a faces rating scale (FRS) located above the VASs line. FRS is a picture projection technique in which six faces similar to 'emoticon' are shown to a child. The first picture is a very happy smiling face and the last is sad and crying (7).

Nasal obstructive disorders (NOD)

Nasal examination was carried out with a 2.4-mm flexible endoscope.

Septal deformity was scored (0–2) as: 0, no deformity; 1, non-obstructive with a partial nasal pathway obstruction; and 2, obstructive with the septum contacting the lateral nasal wall.

Turbinate size was classified in 4 grades (0–3) according to Friedmann's classification (9): grade 0, normal; grade 1, mild enlargement; grade 2, moderate enlargement with no obvious obstruction; grade 3, severe enlargement with complete occlusion of the nasal cavity.

Adenoid size was scored in 4 grades (1–4) according to Parikh's endoscopic classification (10): grade 1, adenoids without contact with other anatomical structures; in grades 2, 3 and 4, adenoids are in contact with torus tubarius, vomer or soft plate (at rest), respectively. Thus, grades 3 and 4 cause bilateral choanal obstruction.

Nasal Endoscopy Scoring (Table 1) An endoscopic grading system (0–2) was created for analysis: 0, no nasal obstruction; 1, partial obstruction; and 2, total obstruction. This grading system was used to obtain the septal and turbinate score for each individual nasal cavity. The sum of left and right septum and turbinate scores defined the *septal deformity score (SDS)*, and the *turbinate enlargement score (TES)*, respectively. As adenoids affect both nasal cavities, the scores used were 0, 2 and 4, to obtain the *adenoidal hyperplasia score (AHS)*. The *total nasal disorders score (TNDS)* was obtained with the sum of SDS, TES and AHS (0–12).

Tonsillar hyperplasia

Tonsil size was graded according to Brodsky grading scale (0–4): grade 0, tonsils within the tonsillar fossa; in grades 2, 3, and 4, tonsils occupy $\leq 25\%$, 26–50%, 51–75% and $>75\%$ of the oropharyngeal width, respectively (11).

Table 1 Endoscopic scoring system

Septal Deformity	Score	Turbinate Enlargement	Score	Adenoids Hyperplasia	Score
No	0	No/Mild	0	No/Parikh Grade 1	0
Non-obstructive	1	Moderate	1	Parikh Grade 2	2
Obstructive	2	Severe (obstructive)	2	Parikh Grades 3-4	4
Total SDS (left + right)	0-4	Total TES (left + right)	0-4	Total AHS	0-4

SDS, septal deformity score; AHS, adenoidal hyperplasia score; TES, Turbinate Enlargement Score; TNDS, total nasal disorders score = SDS + TES + AHS.

Diagnosis of allergic rhinitis and asthma

Skin prick tests were performed using extracts against house dust mites (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *farinae*), pollens (*parietaria judaica*, *graminees*, *plantagos*, *artemisia*, *salsola*, *chenopodium*, *olive tree*, *cupressaceae*, *platanus*), animal dander and *alternaria*. The level of asthma control was quantified (0-3) according to the International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma (12): 0, no control; 1, partial control; 2, good control; and 3, complete control.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Epi Info for Windows (Epi Info™ 7.1.5; Atlanta, USA). Differences among group means were studied by an analysis of variance (ANOVA). The intergroup and intragroup analyses were performed with two-tailed tests with significance at the $p < 0.05$ level, and data were presented as mean \pm standard deviation. Descriptive analysis was carried out for the demographic characteristics, and a comparative analysis between groups was performed using the chi-Squared test. To determine the relationship between different comorbidities and medical response, logistic regression tests were performed with the binary outcome of lack of improvement as the dependent variable and comorbidities as independent variables. In order to validate the question for cataloguing patients as responders or non-responders, a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed.

A recent clinical decision support system in AR (MACVIA) (13) has defined well-controlled AR as an overall VASs of 5 or less of 10 cm. Using this cut-off criterion for the total VASs (mean of nasal obstruction, itching, sneezing and anterior rhinorrhea), we performed a new logistic regression to retrospectively analyse the impact of NOD on treatment response.

Results

Demographic characteristics

A total of 130 patients were enrolled. Table 2 summarizes demographic and clinical data. The two groups (R and NR)

were homogeneous in gender and age. According to m-ARIA classification, no mild patients were included in the study. Prevalence of severe rhinitis was higher in the NR group compared to the R group.

The most frequent comorbidities were asthma and conjunctivitis, without differences between NR and R groups.

Nasal symptoms

All symptoms except epistaxis were significantly worse, displaying statistically significant higher VASs, in the NR group than in the R group (Fig. 1). Nasal obstruction displayed the highest VASs in the NR group, while sneezing had the highest score reported for the R group. Moreover, a higher VASs in all nasal symptoms, except epistaxis, was associated with lack of improvement after medical treatment (Table 3). For hyposmia and facial pain, this association was maintained when eliminating chronic rhinosinusitis (CRS) as a potential confounding factor (OR = 0.23 [0.1, 0.6]; $p = 0.0005$, and OR = 0.29 [0.1, 0.4]; $p = 0.002$, respectively).

Nasal endoscopic disorders

Septal deformity and turbinate enlargement

The NR group presented higher SDS and TES (Fig. 2a,c), prevalence of obstructive SD and TE (Fig. 2b,d) when compared with the R group.

Adenoidal hyperplasia

Although we observed a tendency of higher frequency of obstructive AH and AHS in the NR group (Fig. 2e,f), neither this difference nor the prevalence of AH reached statistical significance in these comparisons. However, there was a tendency of greater obstructive AH prevalence for younger children when compared to adolescents; nevertheless, this difference was not statistically significant (Table 4).

Combined nasal obstructive disorders

TNDS was also higher in the NR group (Fig. 2g). Nearly half of the patients (45.5%) presented bilateral endoscopic nasal obstruction in the NR group, whereas no cases were found in the R group (Fig. 2h).

Table 2 Demographic and clinical data

		Total	Non-responders Group			Responders Group			
			Males	Females	p*	Males	Females	p*	p**
Age	N (%)	130 (100)	59 (68.6)	27 (31.4)		30 (68.2)	14 (31.8)	NS	
	Mean (SD)	13.1 (2.8)	13.42 (2.76)	13.22 (3.33)	0.76	12.73 (2.86)	13.14 (5.97)	0.64 NS	
	6–11 years, n (%)	49 (37.6)	23 (26.7)			15 (34.1)		NS	
	12–18 years, n (%)	81 (62.3)	63 (73.3)			29 (65.2)			
PER severity (m-ARIA)	Mild, n (%)	0 (0)	0 (0)			0 (0)		0.00003	
	Moderate, n (%)	66 (50.7)	32 (37.2)			34 (77.3)			
	Severe, n (%)	64 (49.2)	54 (62.8)			10 (22.7)			
Asthma control (ICON)	N (%)	75 (57.9)	46 (61.3)			29 (38.7)		NS	
	Complete, n (%)	27 (36)	11 (23.9)			16 (55.2)		0.03	
	Good, n (%)	30 (40)	21 (45.6)			9 (31)			
	Partial, n (%)	14 (18.6)	10 (21.7)			4 (13.8)			
Conjunctivitis CRS	None, n (%)	4 (5.3)	4 (8.7)			0 (0)			
	N (%)	48 (36.9)	36 (41.9)			12 (27.3)		NS	
	N (%)	8 (6.1)	8 (9.3)			0 (0)		NS	
	Pure PER†	N (%)	31 (23.85)	18 (20.9)			13 (29.5)		NS
	Medical treatment received	INS + anti-H1, n (%)	55 (42.1)	40 (38.7)			15 (61.3)		NS
Tonsils size (Brotsky)	INS + LRA, n (%)	75 (57.9)	46 (61.3)			29 (38.7)			
	Grade 0, n (%)	5 (4)	5 (4.3)			5 (2.2)		NS	
	Grade 1, n (%)	74 (59.2)	43 (36.9)			31 (13.6)			
	Grade 2, n (%)	36 (28.8)	27 (23.2)			9 (3.9)			
	Grade 3, n (%)	10 (8)	8 (6.9)			2 (0.9)			
	Grade 4, n (%)	0 (0)	0 (0)			0 (0)			
Sensitization according to skin prick test	Monosensitization, n (%)	46 (35.3)	14 (31.8)			32 (37.2)		NS	
	HDM, n (%)	118 (90.7)	77 (89.5)			41 (93.2)		NS	
	Pollens, n (%)	39 (30)	30 (34.9)			9 (20.4)		NS	
	Animal dander, n (%)	25 (19.2)	18 (20.9)			7 (15.91)		NS	
	Alternaria, n (%)	8 (6.1)	5 (5.81)			3 (6.8)		NS	

CRS, chronic rhinosinusitis; NS, not significant; INS, intranasal steroids; anti-H1, antihistamines; LRA, leukotriene receptor antagonists.

*p, ANOVA comparison between males and females; **p, chi-square corrected (Yates) comparison between non-responder and responder groups.

†PER patients without asthma, conjunctivitis or CRS.

Medical treatment responsiveness (logistic regression)

The presence of obstructive SD (OR = 0.15 [0.05, 0.42]; p = 0.00003), SDS, TES and TNDS was inversely associated with improvement after medical treatment, based on odds ratios (Fig. 3).

PER severity (m-ARIA)

Nasal obstruction (61.5 ± 23.8 vs. 46.6 ± 29.4 mm, p = 0.003), anterior (52.5 ± 30.3 vs. 40.5 ± 30 mm, p = 0.02) and posterior (54.2 ± 33.4 vs. 34.1 ± 29 mm, p = 0.0007) rhinorrhea, nasal itching (52 ± 33.5 vs. 32.2 ± 30 mm, p = 0.0008), sneezing (57.9 ± 32.5 vs. 4.75 ± 31.8 mm, p = 0.02), smell loss (40.6 ± 33 vs. 17.9 ± 13 mm; p = 0.0002), facial pain (2.67 ± 2.4 vs. 1.34 ± 1.2 mm, p = 0.002) and epistaxis (12.5 ± 12.3 vs. 3.9 ± 1.2 mm, p = 0.006) were higher in severe than in moderate PER patients.

No differences between moderate and severe AR were found in terms of NOD prevalence. However, severe turbinate hyperplasia (OR = 2.4 [1.1, 4.9], p = 0.01), bilateral

endoscopic nasal obstruction (OR = 2.1 [1.1, 4.5], p = 0.02), TES (OR = 2.6 [1.1, 6.5]; p = 0.009) and TNDS (OR = 1.2 [1.1, 5.6]; p = 0.003) were strongly associated with severe PER. Obstructive SD and SDS were not associated with PER severity.

Allergy study

Allergen sensitization details are described in Table 2. Two-thirds of patients (69.2%) had received specific immunotherapy with a mean duration of 2.91 years, but no differences were observed between NR and R groups (63.9% vs. 79.6%; p = 0.1).

Comorbidities (asthma, conjunctivitis, CRS)

Although asthma prevalence, conjunctivitis and CRS were not statistically different between NR and R groups, asthmatic patients in the R group had a better control of asthma (Table 2). The presence of asthma, conjunctivitis or CRS did

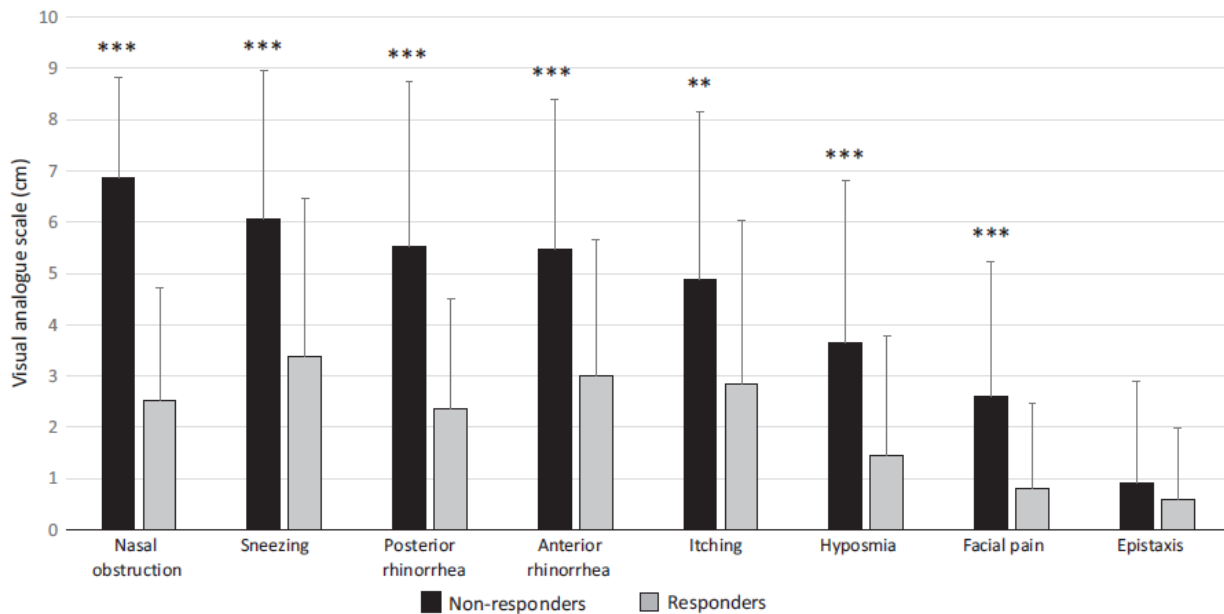


Figure 1 Nasal symptom’s severity (VAS) in paediatric PER patients. VAS data points of responders (grey columns) or non-responders (black columns) to medical treatment are plotted. Two-tailed Student’s t-test was performed and difference between responders and non-responders groups was evaluated where ***, $p < 0.001$; **, $p < 0.01$.

Table 3 Logistic regression model with increase in the nasal symptom VASs as a predictor variable for medical treatment refractoriness

One-centimetre increase in symptom VAS	Risk of lack of improvement after medical treatment	
	Point estimate OR (CI)	p
Nasal obstruction	2.47 (1.82–3.35)	0.00001
Sneezing	1.33 (1.16–1.53)	0.00001
Posterior rhinorrhea	1.45 (1.24–1.7)	0.00001
Anterior rhinorrhea	1.35 (1.16–1.57)	0.0001
Itching	1.2 (1.06–1.36)	0.002
Hyposmia	1.34 (1.13–1.59)	0.0005
Facial pain	1.52 (1.2–1.93)	0.0005
Epistaxis	1.11 (0.86–1.44)	0.4

Logistic regression with the binary outcome of lack of improvement as dependent variable and nasal symptom VAS as independent variables (risk of medical refractoriness for every 1-cm increase in VASs), where, OR, odds ratios; CI, 95% confidence interval.

not increase the risk of medical failure, but a higher asthma control score increased the probability of improvement after medical treatment. In addition, severe AR was inversely associated with medical treatment response (Fig. 3).

Lack of improvement according to total VASs

ROC analysis reported an area under the curve of 0.862, representing good accuracy for the question ‘Have your symptoms of allergic rhinitis improved with the treatment? (yes or

no)’. Youden index displayed a cut-off point of <3.8 cm in the total VASs to define lack of improvement with a sensibility of 81% and a specificity of 76%. Using MACVIA (13) criterion (total VASs ≤ 5 cm), we observed an increased risk of lack of improvement for the presence of obstructive septal deviation [OR = 4.4 (1.8–10.7); $p = 0.008$] and turbinate enlargement [OR = 5.4 (2.3–12.3); $p = 0.001$], but not for obstructive adenoidal hyperplasia [OR = 1.3 (0.3–5.5); $p = 0.7$].

Discussion

The main findings of the present study are as follows: (i) VASs can be used as a simple quantitative method to evaluate nasal symptoms, disease severity and response to medical treatment in paediatric PER patients; (ii) nasal obstruction is the main symptom associated with medical treatment failure; (iii) there is a higher prevalence of NOD in PER paediatric patients refractory to medical treatment; (iv) SD and TE are independent risk factors associated with the lack of improvement after medical treatment; (v) in PER paediatric patients, a higher control of asthma is associated with AR improvement with medical treatment; and (vi) m-ARIA classification is a valid tool to discriminate severe from moderate PER paediatric patients, thus associating medical treatment refractoriness with a higher PER severity.

In real-life adult studies, the VAS has been used to assess effectiveness (14) and inadequacy (15) of treatments. Ciprandi et al. suggested that assessment of FRS and VAS may be used in clinical practice to quantify nasal obstruction in children, but they did not investigate other AR symptoms (7). However, primary school children often underestimate their nasal obstruction (16).

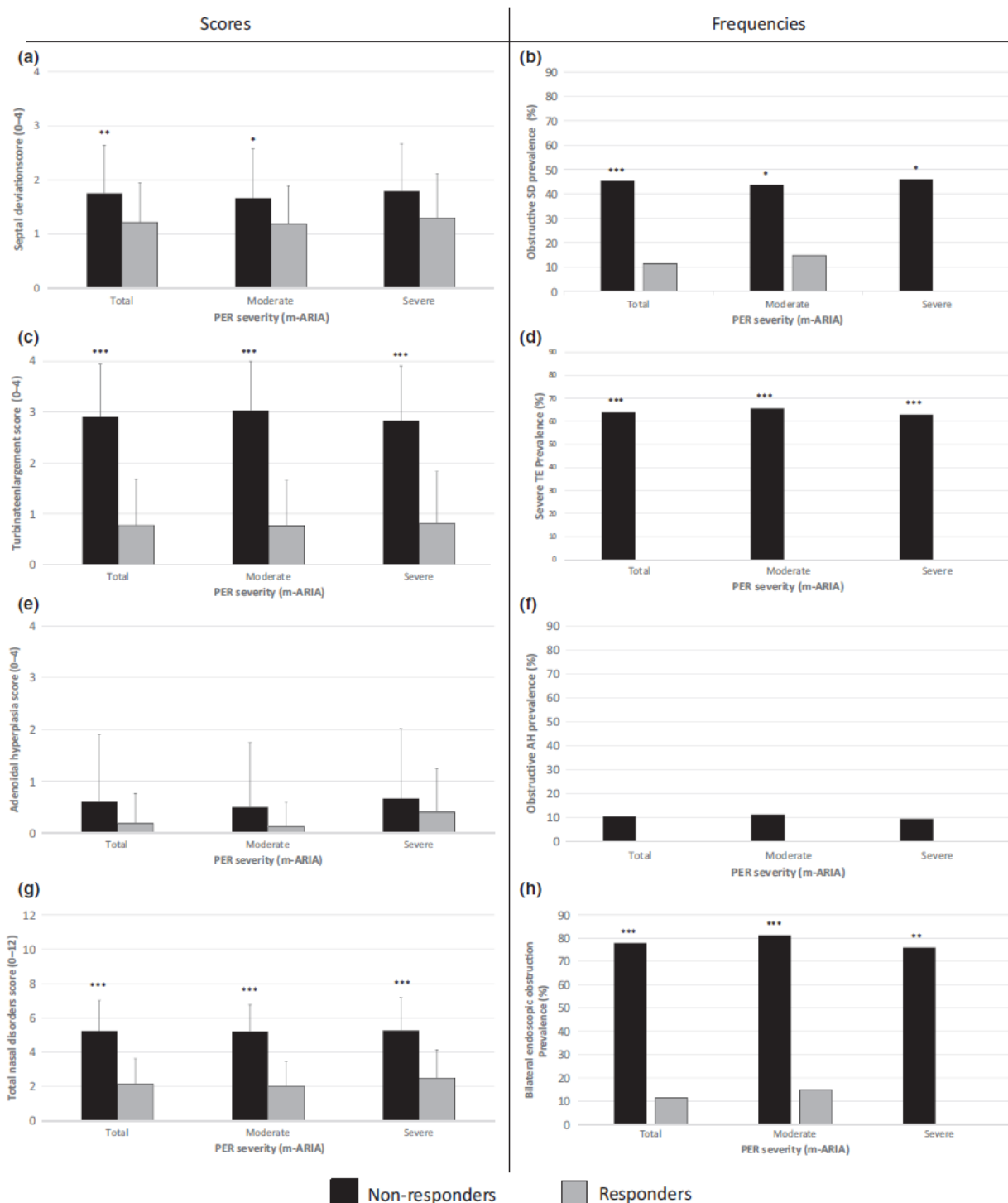


Figure 2 Nasal obstructive disorders (2a, c, e, g) scores and (2b, d, f, h) frequencies in paediatric PER patients depending on m-ARIA severity levels in responders (grey columns) or non-responders (black columns) to medical treatment. Two-tailed Student’s t-test difference between responders and non-responders groups was performed where ***, $p < 0.001$; **, $p < 0.01$.

In our study, all nasal symptoms except epistaxis had significantly worse VASs in the NR group and were associated with medical treatment failure. Nasal obstruction was the most

prevalent symptom in the NR group, which was linked to NOD. In the R group (with less NOD), however, we found that sneezing but not nasal obstruction was the predominant

Table 4 Prevalence of nasal obstructive disorders according to age

	Children (6–11 year old)			Adolescents (12–18 year old)			p*
	Responders	Non-responders	Total	Responders	Non-responders	Total	
Obstructive Septal Deviation n (%)	2 (10)	11 (37.9)	13 (26.5)	3 (12.5)	28 (49.12)	31 (38.2)	NS
Obstructive Turbinate Enlargement n (%)	0 (0)	19 (65.5)	19 (38.7)	0 (0)	36 (63.1)	36 (44.4)	NS
Obstructive Adenoidal Hyperplasia n (%)	0 (0)	5 (17.2)	5 (10.2)	0 (0)	4 (7)	4 (4.9)	NS
Severe Rhinitis (m-ARIA) n (%)	6 (30)	15 (51.7)	21 (42.9)	4 (16.7)	39 (68.4)	43 (53.1)	NS
Asthma n (%)	14 (70)	19 (65.5)	33 (67.3)	15 (62.5)	27 (47.4)	42 (51.8)	NS
CRS n (%)	0 (0)	3 (10.3)	3 (6.1)	0 (0)	5 (8.8)	5 (6.2)	NS
Conjunctivitis n (%)	6 (30)	7 (24.1)	13 (26.5)	6 (25)	29 (50.9)	35 (43.2)	NS

NS, Not significant.

*p, chi-square corrected (Yates) comparison between children and adolescent groups.

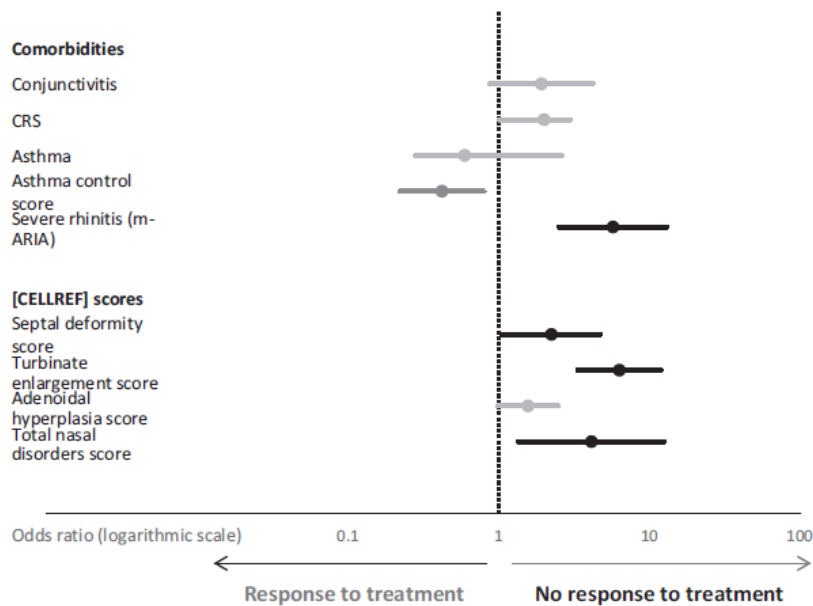


Figure 3 Logistic regression model associations of comorbidities (independent variables) and nasal obstructive disorders with the binary outcome of medical response (dependent variable) assessed by the direct question ‘Have your symptoms of allergic rhinitis improved with the treatment? (yes or no)’. m-ARIA, modified Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Probability of lack of improvement was evaluated where black lines, $p < 0.05$ association with lack of improvement; dark grey lines, $p < 0.05$ association with improvement; light grey lines, $p > 0.05$ no association with medical response.

symptom. Although facial pain and smell loss are not considered classic AR symptoms, both of them had higher VASs and were related to medical treatment failure despite the elimination of CRS as a potential confounding factor.

It has been reported that PER induces hyposmia, probably linked to nasal obstruction and inflammation (17). However, the olfactory improvement with antihistamines seems to be more related to anti-inflammatory than to nasal patency changes (18), suggesting that NOD may contribute to the lack of smell improvement in treated patients.

In our study, almost half of the patients with uncontrolled PER had bilateral endoscopic nasal obstruction. In addition, obstructive SD and higher endoscopic scores were associated

with medical treatment failure. PER may trigger the release of nasal and systemic proinflammatory mediators (19), leading to subepithelial inflammation and irreversible fibrosis of the inferior turbinate (20). Since turbinate congestion significantly diminishes drug delivery into the nasal cavity (21), this could partially explain why patients with NOD do not properly respond to medical therapy.

We found that all cases with obstructive AH belonged to the NR group, and observed a tendency of higher AHS for this group of patients. Additionally, almost 40% of PER patients with obstructive AH were children.

Several studies have observed an association between obstructive adenoids and chronic nasal obstruction in children

(22, 23). Moreover, AH has been associated with higher rhinitis severity and persistent duration (24). Persistent allergic inflammation can cause lymphoid hyperplasia of the adenoidal tissue (25), with a prominent eosinophilic inflammatory pattern (26). However, AR has been found less frequently in the age group of 7–10 years in which the AH incidence is the highest (27). These clinical observations suggest that AR is a persistent inflammatory process that can lead to AH, which may contribute and increase the resistance to medical treatment.

Additionally, here we report that all nasal symptoms were significantly worse in treated patients with severe than moderate PER and that prevalence of severe AR is higher in the NR group. Thus, the fact that untreated children's moderate PER and severe PER are two different severity phenotypes (3), also applies for treated paediatric patients. Concerning nasal examination, the risk of having severe PER was found more than twofold higher in patients with severe TE or bilateral endoscopic nasal obstruction, whereas higher TES and TNDS were associated with severe PER, suggesting that NOD may impair quality of life, contributing to AR severity.

In accordance with the Spanish AR paediatric population (4), there was a male preponderance in our cohort and the most frequent non-nasal comorbidities were asthma and conjunctivitis. Higher asthma control scores increased the probability of medical treatment improvement. It has been reported that AR has a major impact on asthma control (28). If AR and asthma are linked (29), it should not be surprising that treating AR would improve asthma symptoms.

MACVIA guidelines (13) propose a new algorithm to optimize disease control, defining well-controlled AR as a VASs of 5 or less of 10 and recommending the use of combined INS + intranasal azelastine in non-controlled AR. Unfortunately, this drug was not yet available in our country by the time the study was initiated.

In conclusion, obstructive nasal SD and TE are strongly associated with a poor response to medical treatment in paediatric PER. Consequently, nasal examination is necessary in these patients to differentially diagnose NOD and to evaluate effective surgical procedures in order to improve nasal symptoms, disease severity and patient's quality of life. Thus, nasal endoscopy, nasal symptom scores (VAS) and m-ARIA severity classification should be included in

future paediatric AR management protocols and international guidelines. These are valuable tools to be used in daily real-life medical care, which may allow doctors to discriminate among different phenotypes of PER patients and better tailor AR treatment regimens to meet patient's needs, primarily in those showing resistance to medical treatment.

Limitations

(i) The main limitation is the absence of a clear and specific criterion to define medical responsiveness with the consequent low internal validity. However, results were corroborated by similar findings using the total VASs cut-off point. Moreover, the reliability of the question to define responsiveness was demonstrated by ROC analysis, significant higher symptom VASs in the non-responders and association of higher VASs with lack of improvement in the logistic regression model; (ii) there was a lack of immunologic parameters useful to better understand the pathophysiological meaning of the clinical data; (iii) children sample size ($n = 38$) was relatively low, maybe insufficient to compare NOD in age terms; and (iv) data analysis was not done blinded to reduce bias.

Strengths

This real-life study is the first to demonstrate the impact of NOD on medical treatment failure and disease severity among paediatric PER patients. In daily medical practice, the decision of ENT specialists to indicate nasal surgery is very often based on a simple question of whether the patient has improved or not after conservative treatment (30). Our study mimics routine clinical practice conditions, providing high external validity. We have created a novel endoscopic scoring system which might predict clinical outcomes. Additionally, m-ARIA classification has proved the existence of 2 well-defined phenotypes in treated moderate/severe PER children.

Acknowledgments

The authors thank Dr. Daniel L. Wansley for his valuable comments and contributions to proofreading of the manuscript.

References

- Izquierdo-Domínguez A, Valero AL, Mullol J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 142–51.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, 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: 8–160.
- Montoro J, Del Cuvillo A, Mullol J, et al. Validation of the modified allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) severity classification in allergic rhinitis children: the PEDRIAL study. *Allergy* 2012; 67: 1437–42.
- Ibáñez MD, Valero AL, Montoro J, et al. Analysis of comorbidities and therapeutic approach for allergic rhinitis in a pediatric population in Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 678–84.
- Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013; 68: 1102–16.
- Ahn JC, Kim JW, Lee CH, Rhee CS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and nasal septal deviation: results of the Korean national health and nutrition survey 2008–2012. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142: 162–7.
- Ciprandi G, Tosca MA, Signori A, Ameli F. Comparison between symptoms and endoscopy in children with nasal obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 1405–8.
- Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, Signori A, Ciprandi G. Nasal endoscopy in children with suspected allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2011; 121: 2055–9.
- Friedman M, Tanyeri H, Lim J, Landsberg R, Caldarelli D. A safe, alternative

- technique for inferior turbinate reduction. *Laryngoscope* 1999; **109**: 1834–7.
10. Parikh SR, Coronel M, Lee JJ, Brown SM. Validation of a new grading system for endoscopic examination of adenoid hypertrophy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; **135**: 684–7.
 11. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am* 1989; **36**: 1551–69.
 12. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; **67**: 976–97.
 13. Bousquet J, Schünemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **138**: 367–74.e2.
 14. Klimek L, Bachert C, Mösges R, et al. Effectiveness of MP29-02 for the treatment of allergic rhinitis in real-life: results from a noninterventonal study. *Allergy Asthma Proc* 2015; **36**: 40–7.
 15. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, Daurès JP, Bousquet J. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**: 1349–54.
 16. Occasi F, Duse M, Vittori T, et al. Primary school children often underestimate their nasal obstruction. *Rhinology* 2016; **54**: 164–9.
 17. Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, et al. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope* 2009; **119**: 233–8.
 18. Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, et al. The loss of smell in persistent allergic rhinitis is improved by levocetirizine due to reduction of nasal inflammation but not nasal congestion (the CIRANO study). *Int Arch Allergy Immunol* 2012; **158**: 184–90.
 19. Zicari AM, Occasi F, Cesoni Marcelli A, et al. Assessing the relationship between serum resistin and nasal obstruction in children with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; **27**: e127–30.
 20. Berger G, Gass S, Ophir D. The histopathology of the hypertrophic inferior turbinate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; **132**: 588–94.
 21. Dowley AC, Homer JJ. The effect of inferior turbinate hypertrophy on nasal spray distribution to the middle meatus. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001; **26**: 488–90.
 22. Demain JG, Goetz DW. Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airway obstruction: reduction with aqueous nasal beclomethasone. *Pediatrics* 1995; **95**: 355–64.
 23. Bitar MA, Birjawi G, Youssef M, Fuleihan N. How frequent is adenoid obstruction? Impact on the diagnostic approach. *Pediatr Int* 2009; **51**: 478–83.
 24. Dogru M, Evcimik MF, Calim OF. Does adenoid hypertrophy affect disease severity in children with allergic rhinitis? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; DOI: 10.1007/s00405-016-4196-x (in press).
 25. Evcimik MF, Dogru M, Cirik AA, Nepesov MI. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; **79**: 694–7.
 26. Brambilla I, Pusateri A, Pagella F, et al. Adenoids in children: advances in immunology, diagnosis, and surgery. *Clin Anat* 2014; **27**: 346–52.
 27. Vogler RC, Ii FJ, Pilgram TK. Age-specific size of the normal adenoid pad on magnetic resonance imaging. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; **25**: 392–5.
 28. Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, et al. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy* 2011; **66**: 1287–95.
 29. Stachler RJ. Comorbidities of asthma and the unified airway. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; **5**: S17–22.
 30. Sedaghat AR, Busaba NY, Cunningham MJ, Kieff DA. Clinical assessment is an accurate predictor of which patients will need septoplasty. *Laryngoscope* 2013; **123**: 48–52.

Resum de l'Estudi 2. NODPAR – Qualitat de Vida

Les alteracions obstructives nasals perjudiquen la qualitat de vida dels adolescents amb rinitis al·lèrgica persistent: un estudi en vida real.

Nasal obstructive disorders impair health-related quality of life in adolescents with persistent allergic rhinitis: a real-life study.

Introducció. Avui en dia encara es coneix poc l'impacte dels trastorns obstructius nasals en la qualitat de vida dels nens i adolescents amb rinitis al·lèrgica. Els qüestionaris de qualitat de vida de rinoconjuntivitis permeten als metges identificar els principals problemes del pacient i poden ajudar a descobrir altres preocupacions no verbalitzades a la consulta. Diversos estudis han demostrat que els adolescents amb RA presenten problemes similars als dels adults amb la mateixa malaltia, tenen dificultats de concentració, especialment amb el treball escolar. Per contra, els nens estan més preocupats pels problemes pràctics com ara portar mocadors o prendre medicaments.

Objectius. L'objectiu d'aquest estudi va ser investigar l'alteració de la qualitat de vida en pacients amb RA persistent (PER) moderada i greu segons l'edat (nens i adolescents), la resposta al tractament, la presència de les alteracions anatòmiques intranasals i de comorbiditats.


Metodologia. Estudi prospectiu de 142 pacients pediàtrics amb PER. Després de dos mesos de tractament mèdic es van classificar en responedors (R) i no responedors (NR). Addicionalment a l'endoscòpia nasal, l'estudi dels símptomes i de les comorbiditats, es van complimentar qüestionaris específics de QdV per RA, el PRQLQ per als nens (6-11 anys) i el AdolQLQ per adolescents (12-17 anys).

Resultats. Els pacients no responedors van presentar una major afectació de la qualitat de vida que els responedors tant en adolescents ($3,2 \pm 1,1$ vs $1,6 \pm 1,0$; $p=0,00001$), com en nens ($2,2 \pm 0,8$ vs $1,5 \pm 0,8$, $p=0,02$). Així mateix, la presència d'una desviació septal obstructiva [OR: 1,02 (1,01-1,04); $p=0,005$], d'una hiperplàsia de cornets obstructiva [OR: 1,03 (1,01-1,04); $p=0,0006$] i de totes dues alhora [OR= 2,06 (1,32-3,22); $p=0,001$] es va associar amb una pitjor qualitat de vida en els adolescents, però no en nens. Respecte a les comorbiditats, la presència d'asma afegida a la RA no va causar un impacte rellevant en la QdV, mentre que la presència de conjuntivitis sí que va afectar negativament tant als nens [OR: 1,08 (1,02-1,14); $p=0,0068$] com als adolescents [OR: 1,03 (1,01-1,04); $p=0,0005$]. Addicionalment, vam trobar una forta correlació ($R>0,5$,

$p < 0,05$) entre els símptomes mesurats amb l'EVA i la puntuació global de QdV tant en nens com adolescents.

Conclusions. La manca de resposta al tractament mèdic en nens i adolescents amb PER té un impacte negatiu important en la seva QdV, ja que els no responedors presenten pitjors resultats tant en els dominis físics com mentals. A més, la presència d' AON com una DS obstructiva i una HC greu s'associa amb pitjors resultats de QdV en adolescents. Per això considerem que l'endoscòpia nasal s'ha de realitzar en tots aquests pacients per tal de detectar les AON i així arribar a un millor diagnòstic, proporcionar la millor opció de tractament i, en conseqüència, millorar la QdV dels pacients.

Nasal obstructive disorders impair health-related quality of life in adolescents with persistent allergic rhinitis: A real-life study

Meritxell Valls-Mateus^{1,2,3}  | Franklin Marino-Sanchez^{1,3,4} | Karen Ruiz-Echevarría⁵ | Paulina Cardenas-Escalante¹ | Rosa Jiménez-Feijoo⁵ | Jaime Blasco-Lozano⁵ | María Teresa Giner-Muñoz⁵ | Oliver Haag¹ | Isam Alobid^{2,3} | Ana María Plaza Martín⁵ | Joaquim Mullet^{2,3}

¹Unitat de Rinologia

Pediàtrica, Otorhinolaringologia
Department, Hospital Sant Joan de Déu,
Barcelona, Catalonia, Spain

²Unitat de Rinologia i Clínica de

l'Olfacte, Otorhinolaringologia
Department, Hospital Clínic, Universitat de
Barcelona, CIBERES, Barcelona, Catalonia,
Spain

³Immunoal·lèrgia Respiratòria Clínica i
Experimental (IRCE), Institut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS),
Barcelona, Catalonia, Spain

⁴Unidad de Rinología, Servicio de
Otorrinolaringología, Hospital Universitario
Ramón y Cajal, Madrid, Spain

⁵Sección de Inmunoalergología, Servicio
de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu,
Barcelona, Catalonia, Spain

Correspondence

Meritxell Valls-Mateus and Joaquim Mullet,
Rhinitis Unit & Smell Clinic, Department of
Otolaryngology, Hospital Clínic, Barcelona,
Catalonia, Spain.

Emails: mvalls@clinic.cat and jmullet@clinic.cat

Abstract

Background: We previously reported a higher prevalence of nasal obstructive disorders (NOD) in pediatric patients with persistent allergic rhinitis (PER) not responding to medical treatment. The aim of this study was to determine the impact of NOD on quality of life (QoL) in this population.

Methods: Real-life prospective study including 142 patients (41 children, 6-11 years old and 101 adolescents, 12-17 years old) with moderate and severe PER. After 2 months of medical treatment (intranasal steroids and antihistamines), patients were asked whether their symptoms had improved (yes/no) and classified accordingly in R, responders and NR, non-responders. Nasal symptoms (visual analog scale, VAS), NOD (nasal endoscopy), and QoL (PRQLQ, AdoQLQ) were also assessed.

Results: Sixty-nine adolescents and 24 children were included in the NR group. NR presented worse QoL overall scores in adolescents (3.16 ± 1.1 vs 1.63 ± 0.99 ; $P = .00001$) and children (2.19 ± 0.82 vs 1.51 ± 0.77 , $P = .02$). Medical treatment failure was associated with worse outcomes in QoL (adolescents OR: 1.6, $P < .0001$; children OR: 1.04, $P = .036$). Female adolescents presented worse QoL scores than males (3.19 vs 2.36 , $P = .001$). The presence of obstructive septal deviation (OR: 1.02, $P = .005$), obstructive turbinate hyperplasia (OR: 1.03, $P = .0006$), and coexistence of both (OR = 2.06, $P = .001$) was associated with worse QoL in adolescents. A strong and highly significant correlation was found between nasal symptoms VAS and QoL.

Conclusion: The presence of NOD, particularly in adolescents, is associated with poor QoL outcomes. Assessment of NOD in pediatric PER should be considered an essential approach to determine the response to treatment and its impact on patient's QoL.

KEYWORDS

adolescent, children, nasal obstruction, pediatric, persistent allergic rhinitis, quality of life, septal deviation, turbinate hyperplasia

1 | INTRODUCTION

Allergic rhinitis (AR) is a common problem in pediatric population¹ that can deeply affect quality of life (QoL).² The modified Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (m-ARIA) classification³ distinguishes AR severity into three categories according to impairment of QoL parameters: mild, moderate, and severe.

Little is known about the impact of nasal obstructive disorders (NOD) on the QoL of children with AR. Rhinoconjunctivitis QoL questionnaires allow clinicians to identify the main problems and may help to discover other issues not verbalized by the patient. Studies by Juniper et al.^{4,5} showed that adolescents with AR experience similar problems to adults with AR, having more difficulty with concentration, particularly with schoolwork. Conversely, younger children are more troubled by practical problems such as carrying tissues or taking medication.^{2,6}

We have recently described⁷ the association of NOD with refractory AR in children and adolescents with persistent allergic rhinitis (PER). Others have reported that nasal obstruction is associated with poor QoL in children.^{8,9} However, to our knowledge no study has addressed the repercussion(s) of NOD on QoL in children and adolescents with AR. The aim of this real-life study was to determine the impact of NOD on the QoL of children and adolescents with PER, for both responders and non-responders to specialized-based treatment.

2 | METHODS

2.1 | Study population and design

A non-randomized, prospective, open-label, non-interventional, real-life study was performed from February 2014 to March 2016 in Sant Joan de Déu Children's Hospital. The diagnosis of AR was made based on clinical history, physical examination, skin prick test, and total and specific serum IgE. One hundred and fifty consecutive patients diagnosed with PER were included according to ARIA guidelines criteria (symptoms appearing for more than 4 days a week and more than four consecutive weeks).¹⁰ Before inclusion in the study, all patients had received a previous treatment with daily oral antihistamines and intranasal steroids at recommended doses for at least two consecutive months. This treatment modality has been described as the first choice in all types of AR for Spanish physicians and the most preferred by patients.¹¹ Leukotriene receptor antagonists were also used in patients with concomitant asthma. Asthma pharmacotherapy (inhaled corticosteroids and β_2 -adrenergic agonists) was prescribed by pediatric allergists according to disease severity and level of control.

After two months of specialist-based treatment, compliance was verified. Patients were asked *Have your symptoms of allergic rhinitis improved with the treatment?* Depending on the patient's answer ("Yes" or "No"), two groups were defined: responders (R) or non-responders (NR). This question was previously validated and successfully used to define the two groups in our previous study.⁷

Patients were stratified in two age groups for analysis: children (6–11 years old) and adolescents (12–17 years old). Using the m-ARIA

criterion,³ PER was classified on three different severity levels according to affected items: mild, moderate, and severe.

Demographic data, assessment of nasal symptoms by VAS (0–10 cm), previous treatments, and the presence of comorbidities were evaluated. After physical examination, patients were asked to answer a specific AR QoL questionnaire adapted to their age group.

Exclusion criteria were upper respiratory tract infection in the last two weeks, known psychiatric or neurocognitive conditions, previous nasal surgery, the presence of a serious concomitant illness, and incomplete QoL questionnaires.

The Ethics Committee of our institution approved the study, and signed informed consent was obtained from all patient's legal guardians.

2.2 | Outcomes

2.2.1 | Nasal obstructive disorders (NOD)

To assess and characterize NOD (septal deviation, turbinate hyperplasia, adenoid hyperplasia), a nasal endoscopy was carried out with a 2.4-mm flexible endoscope, and each nasal cavity was evaluated and scored separately.

Nasal septum deformity was described as: (i) no deviation, if it was centered and did not obstruct the nasal cavity; (ii) non-obstructive deviation, if it partially obstructed the nasal cavity; and (iii) obstructive deviation, if the septum contacted with the lateral nasal wall and precluded the introduction of the endoscope in the nasal cavity. Turbinate size was scored in 4 degrees according to Friedman's classification:¹² (i) no enlargement, (ii) mild, (iii) moderate, or (iv) severe/obstructive enlargement. Adenoid size was scored in 4 degrees according to Parikh's endoscopic classification,¹³ degrees 3 and 4 being causing a bilateral choanal obstruction.

2.2.2 | Nasal Symptoms

A visual analog scale (VAS) score of sinonasal symptoms ranging from 0 (not at all bothersome) to 10 cm (extremely bothersome) was used to assess the severity for each individual symptom: nasal obstruction, smell loss, anterior and posterior rhinorrhea, facial pain, itching, sneezing, and epistaxis. The question was "How bothersome is *nasal obstruction* to you?". Children were guided by a face rating scale (FRS) located above the VAS line.¹⁴

2.2.3 | Quality of life

QoL was measured by means of two questionnaires: the paediatric rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (PRQLQ)⁴ and the adolescent rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (AdoIRQLQ).⁵ In children, the PRQLQ was administered by the authors (MV and FM) and children were asked to recall their experiences during the previous 7 days. Adolescents completed the AdoIRQLQ by themselves in the clinic.

The PRQLQ consists of 23 questions divided into five domains (nose symptoms, eye symptoms, practical problems, other symptoms,

and activity limitations) with a 7-point scale score where 0 means no impairment and 6 means maximum impairment. The overall score was also assessed from 0 to 6. The AdoIRQLQ consists of 25 questions divided into six domains (nose symptoms, eye symptoms, practical problems, other symptoms, emotional function, and activity limitations) also with a 7-point scale score from 0 to 6. The Minimal Clinical Important Difference (MCID) for both AdoIRQLQ and PRQLQ questionnaires was reflected by a difference in score of 0.5 on a 7-point scale.^{4,15}

2.3 | Statistical analysis

The statistical analysis was performed using Epiinfo for Windows (Epiinfo™ 7.1.5; Atlanta, USA). The following tests were used:

- Bartlett's test for inequality of population was first performed to determine the homogeneity of variances.
- A descriptive analysis was carried out for the demographic characteristics.
- The chi-square test was used to perform a comparative analysis between groups.
- ANOVA test was performed to analyze the differences among group means and their associated variables. When P value $\leq .05$, the intergroup and intragroup analyses were performed with two-tailed tests with significance at the $P < .05$ level, and data were presented as means \pm SD.
- Unconditional logistic regression tests were performed to investigate the relationship between symptoms, QoL scores, and endoscopic findings with the binary outcome defined as no response to medical treatment.
- Pearson's test was used to find linear correlation between quantitative variables.

The Epidata software (EPIDATA 3.1; Pan American Health Organization) was used to perform a post hoc power analysis of the sample size by means of the observed cohort size and proportion of obstructive septal deformity in order to determine what effect of NOD on medical treatment response would be detectable given the results obtained in this study.

3 | RESULTS

3.1 | Demographic data

From the initial 150 patients, we excluded eight subjects who had an incomplete QoL questionnaire. One hundred and forty-two subjects (101 adolescents and 41 children, mean age 13 ± 2.9 years, girls 34.5%) were enrolled in the study. Ninety-three patients (65.5%) with lack of improvement of nasal symptoms after medical therapy were included in the NR group. The R group ($n=49$; 34.5%) was used for comparing outcomes. R and NR groups were homogeneous in terms of gender and age. According to m-ARIA classification, there were no patients with mild rhinitis in our cohort. Among adolescents, the prevalence of severe rhinitis was higher for the NR group (Table 1).

3.2 | Quality of life and medical treatment response

The PRQLQ was administered to 24 NR (58.5%) and 17 R (41.5%). Sixty-nine NR (68.3%) and 32 R (31.7%) completed the AdoIRQLQ.

Significant differences were observed in the overall mean score of both PRQLQ and AdoIRQLQ between R and NR, and this difference was clinically relevant (Figure 1A,B).

In adolescents, the most affected domains were *nose symptoms* and *activities*, with worse scores in the NR group (Figure 1A).

TABLE 1 Demographic data of children and adolescent population

		Adolescents (12-17 years old)			Children (6-11 years old)			Total		
N (%)		101 (71.1)			41 (28.9)			142 (100)		
Mean age \pm SD (years)		14.6 \pm 2.8			9.5 \pm 2.8			13 \pm 2.9		
Gender	Females, N (%)	38 (37.6)			11 (26.8)			49 (34.51)		
Medical response	Responders	Non-responders	P value	Responders	Non-responders	P value	Responders	Non-responders	P value	
	N (%)	32 (31.7)	69 (68.3)	NS	17 (41.5)	24 (58.5)	NS	49 (34.5)	93 (65.5)	NS
PER severity (m-ARIA)	Mild	0 (0)	0 (0)	.00001	0 (0)	0 (0)	NS (0.06)	0 (0)	0 (0)	.00004
	Moderate	24 (75)	23 (33.3)		14 (82.3)	14 (58.3)		38 (77.5)	37 (39.8)	
	Severe	8 (25)	46 (66.6)		3 (17.7)	10 (41.7)		11 (22.5)	56 (60.2)	
Asthma	N (%)	20 (62.5)	34 (49.3)	NS	11 (64.7)	17 (70.8)	NS	31 (63.2)	51 (54.8)	NS
Conjunctivitis	N (%)	9 (28.1)	38 (55.07)	.03	7 (41.2)	9 (37.5)	NS	16 (32.6)	47 (50.5)	NS (0.06)
Nasal obstr. VASs	cm	2.72	7.28	.00001	2.67	5.88	0.00001	2.70	6.88	.00001
RQLQ overall score	0-6	1.63 \pm 0.99	3.16 \pm 1.1	.00001	1.51 \pm 0.77	2.18 \pm 0.82	0.02			

m-ARIA, modified allergic rhinitis and its impact on asthma; RQLQ, rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire; NS, not significant; SD, standard deviation.

P value: Chi-square corrected (Yates) comparison between responders and non-responders groups.

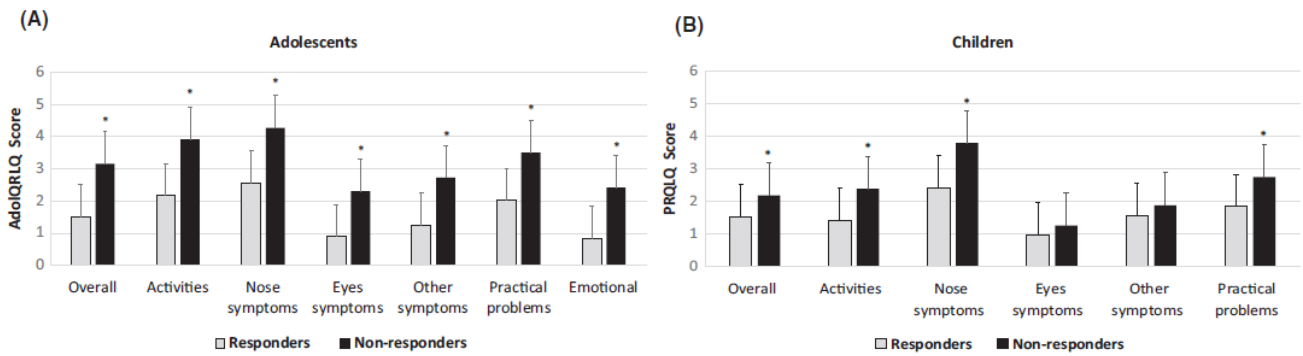


FIGURE 1 Impact of allergic rhinitis on quality of life according to response to medical treatment. Adolescent rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (AdoIRQLQ) (A) and paediatric rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (PRQLQ) (B) mean scores of responder (gray columns) and non-responder (black columns) groups are plotted. ANOVA test was performed and difference between responders and non-responders groups were evaluated where (*, $P < .05$). Adolescents: R (n=32), NR (n=69). Children R (n=17), NR (n=24)

Regarding children, *nose symptoms* was the main affected PRQLQ domain, followed by *practical problems* with worse scores for the NR group in all domains except for *eye symptoms* and *other symptoms* (Figure 1B).

Logistic regression results on the association between medical treatment failure and QoL impairment are shown in Table 2.

Female adolescents presented greater impairment of QoL than males (AdoIRQLQ overall score: 3.19 vs 2.36, $P = .001$) (Figure 2A). However, this gender difference was not observed in the children group (PRQLQ overall score: 2.21 vs 1.79, $P = .2$) (Figure 2B).

TABLE 2 Logistic regression model with increase in the QoL scores as a predictor variable for medical treatment refractoriness

	Lack of improvement after medical therapy	
	Estimate OR (95% CI) ^a	P value
Adolescents (n=101)		
Activities	2.07 (1.50-2.84)	<.0001
Emotional	2.77 (1.76-4.35)	<.0001
Practical problems	2.25 (1.55-3.25)	<.0001
Nose symptoms	2.16 (1.55-3.02)	<.0001
Eyes symptoms	2.07 (1.42-3.00)	<.0001
Other symptoms	2.56 (1.68-3.91)	<.0001
Overall AdoIRQLQ	1.06 (1.03-1.08)	<.0001
Children (n=41)		
Activities	1.92 (1.07-3.43)	.027
Practical problems	2.19 (1.08-4.43)	.029
Nose symptoms	2.18 (1.25-3.81)	.006
Eyes symptoms	1.18 (0.73-0.17)	NS
Other symptoms	1.25 (0.72-2.14)	NS
Overall PRQLQ	1.04 (1.00-1.86)	.036

^aLogistic regression with the binary outcome of lack of improvement as dependent variable and QoL scores as independent variables where OR, Odds ratio; 95% CI, confidence interval.

3.3 | Nasal symptoms VASs

At linear regression analysis, we observed a strong correlation between worse AdoIRQLQ mean scores of all domains and higher (worse) nasal symptoms VASs except for *facial pain*. In children, a strong correlation was only observed with *posterior rhinorrhea* and *sneezing* VAS (Table S1).

3.4 | Nasal obstructive disorders

Adolescents with obstructive SD displayed worse scores in the overall AdoIRQLQ (3.13 vs 2.39; $P = .003$) than those without obstructive SD (Figure 3A). Patients with obstructive TH also reported worse overall AdoIRQLQ score (3.17 vs 2.27; $P = .0002$) and worse results in every domain compared with patients without obstructive TH (Figure 3B). Regarding obstructive AH, this difference was only observed in *other symptoms* domain (Figure 3C). We found no differences in PRQLQ scores between patients with and without NOD (Figure 3D-F).

Both obstructive SD and obstructive TH increased the risk of impairment of QoL in adolescents (Table 3). The concomitant presence of obstructive TH and obstructive SD increased the odds of impaired overall QoL results in adolescents (OR=2.06; $P = .001$). Additionally, at linear regression analysis, THS was strongly correlated to overall AdoIRQLQ score, while SDS showed a moderate correlation (Table S1). Concerning the children group, we could not find any association between NOD and quality of life (PRQLQ).

3.5 | Severity of allergic rhinitis

Mean AdoIRQLQ and PRQLQ overall scores were worse for severe than moderate PER patients. Additionally, NR adolescents displayed worse overall AdoIRQLQ scores than R for both, severe ($P = .0008$) and moderate patients ($P = .0003$). In children, no differences were found between R and NR overall PRQLQ scores (Table S2).

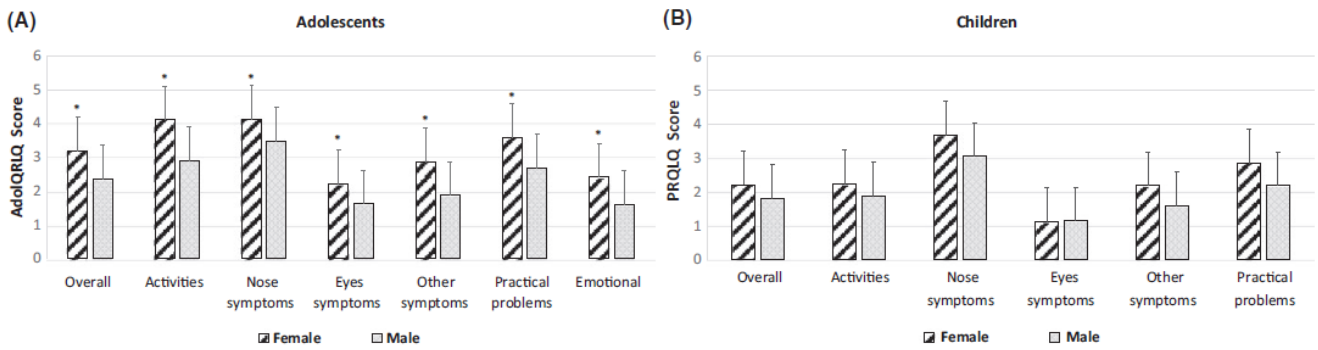


FIGURE 2 Impact of allergic rhinitis on quality of life according to gender, including R and NR patients. Adolescent rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (AdoLRQLQ) (A) and paediatric rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (PRQLQ) (B) mean scores in males (gray columns) and females (striped columns) are plotted. ANOVA test was performed and difference between gender groups were evaluated where (*, $P < .05$). Adolescents: female (n=38), male (n=63). Children: female (n=11), male (n=30)

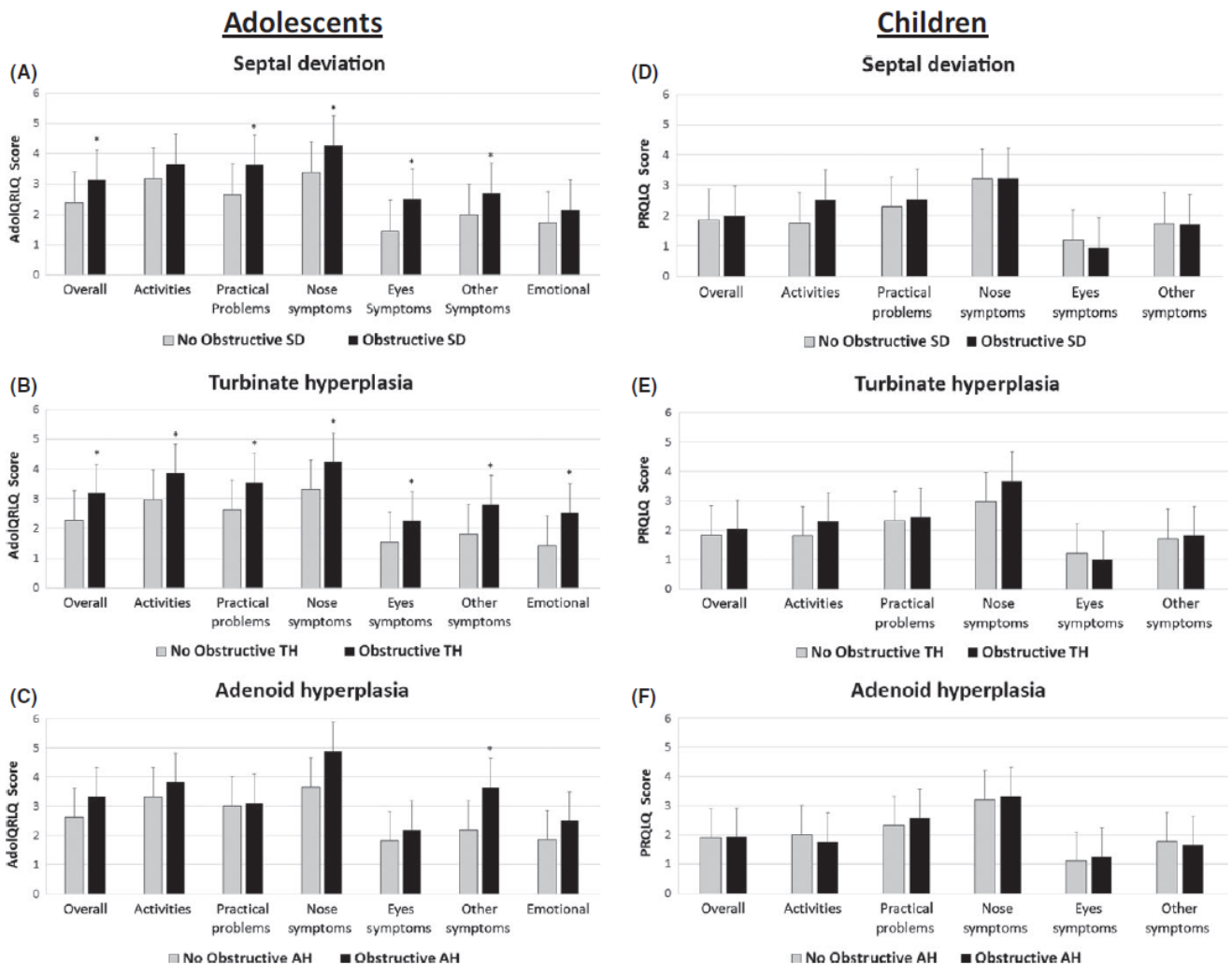


FIGURE 3 Impact of obstructive nasal disorders on quality of life. Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (AdoLRQLQ) mean scores according to the presence of obstructive septal deviation (n=39, no obstructive SD n=62) (A), obstructive turbinate hyperplasia (n=45, no obstructive TH n=56) (B), or obstructive adenoid hyperplasia (n=4, no obstructive AH n=97) (C). Paediatric rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (PRQLQ) mean scores according to the presence of obstructive septal deviation (n=11, no obstructive SD n=30) (D), obstructive turbinate hyperplasia (n=16, no obstructive TH n=25) (E), or obstructive adenoid hyperplasia (n=6, no obstructive AH n=35) (F). ANOVA test was performed, and difference between obstructive and no obstructive disorders was evaluated (*, $P < .05$)

TABLE 3 Logistic regression model with increase in adolescents QoL scores as a predictor variable for nasal obstructive disorders (NOD)

AdoLRQLQ domains	Obstructive SD (n=39)		Obstructive TH (n=45)		Obstructive AH (n=4)	
	Point estimate OR (95% CI)	P value	Point estimate OR (95% CI)	P value	Point estimate OR (95% CI)	P value
Activities	1.06 (0.97-1.15)	NS	1.20 (1.02-1.22)	.01	1.07 (0.85-1.33)	NS
Emotional	1.04 (0.98-1.11)	NS	1.13 (1.05-1.21)	.0005	1.12 (0.89-1.41)	NS
Practical Problems	1.10 (1.01-1.17)	.002	1.09 (1.03-1.16)	.003	0.94 (0.77-1.15)	NS
Nose symptoms	1.09 (1.02-1.17)	.01	1.10 (1.03-1.17)	.006	1.07 (0.81-1.43)	NS
Eyes symptoms	1.11 (1.04-1.19)	.002	1.07 (1.01-1.14)	.03	0.95 (0.81-1.12)	NS
Other symptoms	1.07 (1.01-1.14)	.02	1.11 (1.04-1.18)	.001	1.13 (0.92-1.39)	NS
Overall	1.02 (1.01-1.04)	.005	1.03 (1.01-1.04)	.0006	1.02 (0.98-1.05)	NS

AdoLRQLQ, adolescent rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire; SD, septal deviation; TH, turbinate hyperplasia; AH, adenoid hyperplasia; OR, odds ratio; CI, confidence interval; NS, non-significant.

Logistic regression with the binary outcome of different NOD as dependent variables and QoL scores as independent variables, where OR, Odds ratio; CI, 95% confidence interval.

AdoLRQLQ domains	Asthma		Conjunctivitis	
	Point estimate OR (CI95%)	P value	Point estimate OR (CI5%)	P value
Activities	1.02 (0.91-1.15)	NS	1.12 (1.03-1.22)	.009
Practical problems	1.02 (0.93-1.12)	NS	1.04 (0.95-1.15)	NS
Nose symptoms	0.96 (0.86-1.06)	NS	1.21 (1.08-1.36)	.0008
Eyes symptoms	0.99 (0.91-1.07)	NS	1.15 (1.06-1.25)	.0005
Other symptoms	1.04 (0.95-1.14)	NS	1.03 (0.96-1.10)	NS
Emotional	1.01 (0.92-1.12)	NS	0.88 (0.80-0.98)	.02
Overall	1.01 (0.99-1.02)	NS	1.03 (1.01-1.04)	.0005
PRQLQ domains				
Activities	1.14 (0.93-1.40)	NS	1.03 (0.89-1.19)	NS
Practical problems	0.91 (0.77-1.08)	NS	1.10 (0.96-1.30)	NS
Nose symptoms	1.00 (0.85-1.17)	NS	1.14 (0.94-1.39)	NS
Eyes Symptoms	0.90 (0.74-1.09)	NS	1.89 (1.20-2.97)	.006
Other symptoms	1.10 (0.93-1.29)	NS	1.16 (0.95-1.41)	NS
Overall	1.01 (0.98-1.04)	NS	1.08 (1.02-1.14)	.007

Logistic regression with the binary outcome of asthma and conjunctivitis as dependent variables and QoL scores as independent variables where OR, Odds ratio; CI95%, confidence interval.

TABLE 4 Influence of comorbidities (asthma and conjunctivitis) on quality of life of adolescents and children with persistent allergic rhinitis

3.6 | Non-nasal comorbidities

3.6.1 | Asthma

Asthma comorbidity did not further influence QoL scores in either children or adolescent AR patients (Tables S3 and S4).

3.6.2 | Conjunctivitis

Both adolescents and children suffering from rhinoconjunctivitis presented worse QoL scores than those with AR alone, except for the

emotional domain in adolescents and *activities* domain in children. Presenting conjunctivitis as comorbidity increased the risk of worst QoL both in children and adolescents, irrespective of their treatment response (Table 4).

To validate the power of the sample, we performed a post hoc power analysis. Assuming our study results in which we had 49 patients with obstructive septal deformity in the non-responders group with an 89.8% prevalence of lack of improvement, a 54.5% prevalence of lack of improvement in patients without obstructive septal deformity, and a 0.49 not diagnosed/diagnosed ratio, this analysis yielded 88.9% power to detect a statistically significant difference with a 95%

confidence interval. These results suggest adequate statistical power (within the limitations of a retrospective power analysis).

4 | DISCUSSION

The main findings of this study are: (i) pediatric PER patients not responding to medical treatment display worse QoL outcomes, being this impairment correlated with a higher impact on nasal symptoms; (ii) female adolescents, but not children, reported worse QoL scores than males; (iii) the presence of obstructive septal deformity and turbinate hyperplasia impaired QoL in adolescents but not in children with PER; and (iv) rhinitis severity in non-responder patients was associated with worst QoL scores in adolescents but not in children.

In accordance with previous studies,^{16,17} we found a clinically relevant impairment of QoL in non-responder patients, corroborating the usefulness of Juniper's instruments^{4,5} to evaluate QoL among treated PER pediatric patients. Previous publications^{8,9} have reported that nasal obstruction is associated with poor QoL in adolescents and children, but so far, no studies have focused on the impact of NOD on the QoL of these patients. Mariño-Sánchez et al.⁷ reported a higher prevalence of NOD among uncontrolled PER patients and postulated that septal deviation and turbinate hyperplasia might potentially diminish drug delivery into the nasal cavity causing an insufficient clinical improvement. The present study demonstrates that NR patients have worse QoL outcomes compared with R in both adolescents and children. In addition, nose symptoms domain was the most affected item with significant differences between R and NR in both age groups.

Juniper et al.⁵ reported that adolescents with AR have difficulty with concentration and schoolwork activities as well as some emotional distress. By contrast, children more frequently present practical problems.⁴ Their results are comparable to our findings, even though the children group also reported some limitations in activity.

This study is the first to address gender differences in QoL among adolescents with PER. The worst scores of females in this age group may support the previous consideration that women are more likely to report symptoms and to give poorer self-evaluation of health.¹⁸ These results are in agreement with those found in some adult's studies. Kalpaklıoğlu et al.¹⁹ studied the impact on QoL of AR added to asthma, and female gender was a major determinant of impaired QoL in both diseases. Occasi et al.²⁰ reported gender differences in the subjective perception of nasal flow in patients between 6 and 14 years old. Females estimated their nasal patency more accurately than males when comparing NOSE scores and rhinomanometry results. However, it has not been established how much these differences can be attributed to cultural factors, to learned behavior, or to hormonal influences.²¹ Our female children cohort (<12 years) presented worse PRQLQ scores than males in all domains; however, differences did not reach significance, pointing at adolescence as the life period when these QoL distinctions may appear.

MACVIA (Contre les MALadies Chroniques pour un Vieillessement Actif) guidelines²² proposed a new algorithm to optimize disease monitoring, defining well-controlled AR as having a VAS < 2/10 cm. This review provided further insights into the value of VAS to estimate adolescent's

and children's QoL. Bousquet et al.²³ in a study in adults already reported a moderate but highly significant correlation between the VAS and RQLQ scores. Our results allow extending these findings to the pediatric population. Devillier et al.²⁴ studied the symptom profile and QoL in AR patients and, interestingly, nasal obstruction and nasal itching were associated with poor QoL only in adolescents and children, reflecting the distinct symptom perception between children and adolescents vs adults. In this regard, Wahn et al.²⁵ reported that children often become symptomatic at an early age, when they are not able to express their complaints by filling out a questionnaire. Therefore, parents or caregivers are the ones to describe the child's subjective symptoms, which might bias the results. We tried to minimize this confounder effect by personally administering the questionnaires (not self-completed) and addressing questions directly to children. Even then, children between 6 and 9 years old tend to underestimate their symptoms.²⁰ This last aspect could be the result of younger child's difficulty in differentiating a healthy vs a diseased status.

Our previous publication⁷ showed a clear connexion between the degree of reported nasal obstruction and NOD found in nasal endoscopy. Notwithstanding, to date, only Kim et al.²⁶ have evaluated the effect of septoplasty and turbinoplasty on QoL of patients with AR, showing an improvement on QoL scores in a group of adults and teenagers. The authors mentioned the possible overlap in reportable symptoms of nasal obstruction secondary to SD, TH and AR. Thence, they report that nasal obstruction cannot be attributed to either the anatomic or the allergic component alone. Nevertheless, our results show that adolescents with obstructive SD and obstructive TH have worst QoL than PER patients without NOD, pointing at the anatomical factor as a major determinant of QoL. We did not find differences in QoL in the children group, even though the prevalence of NOD was higher among the non-responders. This may be due different reasons: the small children sample size, the lower incidence of septal deviation in children (less traumatic events), the course of the "allergic march" where AR worsens with age, and the underestimation of symptoms at this age mentioned above.^{20,25}

Ameli et al.²⁷ investigated the correlation between AR and adenoidal hyperplasia in 205 children. They concluded that large adenoids might be associated with absence of allergy, whereas large turbinates may be associated with small adenoids. Along the same lines Colavita et al.²⁸ reported that adenoidectomy in children with AR patients did not improve their symptoms. These results are in agreement with our data, as we could not find differences in QoL between patients with and without obstructive AH.

Regarding TH, some studies have pointed out a significant reduction in nasal obstruction and improvement in PRQLQ scores after turbinate surgery in AR pediatric patients.^{9,29} Our results support these findings, as we found a significant association between TH and impaired QoL scores. Moreover, NR group had higher QoL scores in all domains compared to R group, which could indicate that NOD may extensively affect children and teenagers' QoL, not limited to nasal symptoms.

Concerning comorbidities, poor asthma control has been associated with a higher risk of medical treatment failure in PER patients.⁷ However, we did not find a significant impact of asthma on QoL in our study. Interestingly, although eye symptoms domain was not among the most affected items in the studied QoL questionnaires,

the presence of conjunctivitis as comorbidity did worsen QoL in both children and adolescents. Ocular involvement associated with AR is often under-diagnosed, and it should be considered as a distinct disorder with its own burden on medical costs and patient's QoL.³⁰

4.1 | Strengths and limitations

This real-life study is the first to demonstrate the impact of medical treatment failure, gender, NOD, disease severity, and comorbidities on QoL of pediatric PER patients. Our study also proves that QoL correlates very well with nasal symptoms measured by VAS, which is a common and easy tool used in clinical practice. Altogether helps to delve into the understanding of children and adolescents suffering from PER.

As mentioned in our previous study,⁷ the main limitation is the absence of a clear and specific criterion to define medical responsiveness. However, results were corroborated by similar findings using the total-VASs cutoff point, and a ROC analysis was performed to demonstrate the reliability of the question to define responsiveness. Additionally, the relatively low children sample size (n=41) may be insufficient to compare NOD in age terms.

In conclusion, in the present study, the lack of response to medical treatment in children and teenagers with PER had a high impact in QoL, with worst outcomes in both physical and mental domains. In addition, the presence of NOD such as obstructive SD and severe TH was associated with worst QoL scores in adolescents. Therefore, we strongly consider that nasal endoscopy should be performed in all these patients to give a better final diagnosis, provide the best treatment option, and, in consequence, improve their QoL.

REFERENCES

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, 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;368:733-743.
2. Juniper EF. Measuring health-related quality of life in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:S742-S749.
3. Montoro J, Del Cuvillo A, Mullol J, et al. Validation of the modified allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) severity classification in allergic rhinitis children: the PEDRIAL study. *Allergy*. 2012;67:1437-1442.
4. Juniper EF, Howland WC, Roberts NB. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:163-170.
5. Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:413-423.
6. Izquierdo-Domínguez A, Valero AL, Mullol J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13:142-151.
7. Mariño-Sánchez FS, Valls-Mateus M, Ruiz-Echevarría K, et al. Nasal obstructive disorders induce medical treatment failure in pediatric persistent allergic rhinitis (The NODPAR Study). *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:176-184.
8. Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, et al. Burden of allergic rhinitis: results from the paediatric allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:S43-S70.
9. Kojima Y, Tsuzuki K, Takebayashi H, Oka H, Sakagami M. Therapeutic evaluation of outpatient submucosal inferior turbinate surgery for patients with severe allergic rhinitis. *Allergol Int*. 2013;62:479-485.

10. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, 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;63:8-160.
11. Navarro A, Valero A, Rosales MJ, Mullol J. Clinical use of oral antihistamines and intranasal corticosteroids in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:363-369.
12. Friedman M, Tanyeri H, Lim J, Landsberg R, Caldarelli D. A safe, alternative technique for inferior turbinate reduction. *Laryngoscope*. 1999;109:1834-1837.
13. Parikh SR, Coronel M, Lee JJ, Brown SM. Validation of a new grading system for endoscopic examination of adenoid hypertrophy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:684-687.
14. Ciprandi G, Tosca MA, Signori A, Ameli F. Comparison between symptoms and endoscopy in children with nasal obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:1405-1408.
15. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:81-87.
16. Silva CH, Silva TE, Morales NM, Fernandes KP, Pinto RM. Quality of life in children and adolescents with allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75:642-649.
17. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child*. 2015;100:576-582.
18. Macintyre S, Hunt K, Sweeting H. Gender differences in health: are things really as simple as they seem? *Soc Sci Med*. 1996;42:617-624.
19. Kalpaklıoğlu AF, Baççioğlu A. Evaluation of quality of life: impact of allergic rhinitis on asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18:168-173.
20. Occasi F, Duse M, Vittori T, et al. Primary school children often underestimate their nasal obstruction. *Rhinology*. 2016;54:164-169.
21. Doty RL, Cameron EL. Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiol Behav*. 2009;97:213-228.
22. Bousquet J, Schünemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:67-74.
23. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007;62:367-372.
24. Devillier P, Bousquet PJ, Grassin-Delyle S, et al. Comparison of outcome measures in allergic rhinitis in children, adolescents and adults. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:375-381.
25. Wahn U. Assessing rhinitis symptoms in children – a need for action. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:114-116.
26. Kim YH, Kim BJ, Bang KH, Hwang Y, Jang TY. Septoplasty improves life quality related to allergy in patients with septal deviation and allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:910-914.
27. Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, Signori A, Ciprandi G. Adenoidal hypertrophy and allergic rhinitis: is there an inverse relationship? *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:e5-e10.
28. Colavita L, Miraglia del Giudice M, Stroschio G, et al. Allergic rhinitis and adenoid hypertrophy in children: is adenoidectomy always really useful? *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29:58-63.
29. Siméon R, Soufflet B, Souchal Delacour I. Coblation turbinate reduction in childhood allergic rhinitis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2010;127:77-82.
30. Bielory L. Allergic conjunctivitis and the impact of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10:122-134.

How to cite this article: Valls-Mateus M, Marino-Sanchez F, Ruiz-Echevarría K, et al. Nasal obstructive disorders impair health-related quality of life in adolescents with persistent allergic rhinitis: A real-life study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;00:1-8. <https://doi.org/10.1111/pai.12724>

Resum de l'Estudi 3. NODPAR – Dismòrfia Septal

Influència de la dismòrfia septal en l'obstrucció nasal, la gravetat i la resposta al tractament mèdic de nens i adolescents amb rinitis al·lèrgica persistent.

Influence of Nasal Septum Deformity on Nasal Obstruction, Disease Severity and Medical Treatment Response among Children and Adolescents with Persistent Allergic Rhinitis.

Introducció. La dismòrfia septal (DS) és una de les alteracions anatòmiques més comunes en els humans. És difícil estimar la seva prevalença a causa de la manca d'un mètode estandarditzat amb una sistematització morfològica detallada per descriure cada DS en particular. En l'estudi NODPAR es va demostrar que la presència d'una DS obstructiva s'associa amb la presència de rinitis al·lèrgica greu, més símptomes nasals i una mala resposta al tractament mèdic en pacients amb rinitis al·lèrgica persistent (PER).

Objectius. Aquest estudi tenia com a objectiu avaluar l'impacte dels diferents tipus de DS sobre l'obstrucció nasal, la severitat de la rinitis i la resposta al tractament mèdic en pacients pediàtrics amb rinitis al·lèrgica persistent.

Metodologia. Estudi prospectiu, en vida real, on es varen incloure 150 nens i adolescents (edat mitjana $13 \pm 2,8$ anys, el 32,6% dones) diagnosticats de rinitis al·lèrgica persistent als quals se'ls hi va realitzar una endoscòpia nasal per tal d'avaluar la presència de DS i especificar-ne el tipus segons la classificació de Mladina.

Resultats. L'exploració mitjançant endoscòpia nasal demostra que gairebé el 90% dels pacients pediàtrics amb PER que no responen al tractament mèdic tenen algun dels 7 tipus de DS. Tenir una DS tipus 4 [OR= 6,4 (1,74-23,84); $p=0,005$] o de tipus 6 [OR=4,4 (1,08-18,35); $p=0,03$] augmenta el risc del pacient de no millorar amb el tractament mèdic. La coexistència d'una DS anterior, unilateral o bilateral, amb una hiperplàsia de cornets greu augmenta més de vint vegades el risc de no respondre al tractament mèdic. Així mateix, els pacients amb DS bilateral tenen una major gravetat de la rinitis. Pel que fa a les diferències per edat, els adolescents no responedors tenen una prevalença més alta de DS bilateral que els nens (53% vs. 23%; $p=0,02$). Finalment, l'obstrucció nasal mesurada amb l'EVA és major en els pacients amb DS anterior que posterior, i encara més en aquells pacients amb DS bilateral.

Conclusions. En resum, les DS anteriors unilaterals i bilaterals estan fortament associades amb una mala resposta al tractament mèdic, una major gravetat de la rinitis i una puntuació superior en l'escala visual analògica d'obstrucció nasal. En conseqüència, l'endoscòpia nasal és una eina

imprescindible per comprendre la gravetat de la malaltia, així com per planificar un tractament quirúrgic específic que permeti millorar l'obstrucció nasal, la gravetat de la malaltia, i la qualitat de vida del pacient.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology

journal homepage: <http://www.ijporonline.com/>

Influence of nasal septum deformity on nasal obstruction, disease severity, and medical treatment response among children and adolescents with persistent allergic rhinitis



Franklin Mariño-Sánchez ^{a, b, c, *, 1}, Meritxell Valls-Mateus ^{c, d},
Paulina Cardenas-Escalante ^a, Oliver Haag ^a, Karen Ruiz-Echevarría ^e,
Rosa Jiménez-Feijoo ^e, Jaime Lozano-Blasco ^e, María T. Giner-Muñoz ^e,
Ana M. Plaza-Martin ^e, Joaquim Mullol ^{c, d, **}

^a Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

^b Unidad de Rinología, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^c Immunol·lèrgia Respiratòria Clínica i Experimental (IRCE), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBERES, Barcelona, Catalonia, Spain

^d Unitat de Rinologia i Clínica de l'Olfacte, Servei d'Otorinolaringologia, Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia, Spain

^e Secció de Immunol·lèrgia, Servei de Pediatria, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 November 2016

Received in revised form

24 January 2017

Accepted 3 February 2017

Available online 7 February 2017

Keywords:

Allergic rhinitis
Classification
Nasal septum
Septal deviation
Nose deformities

ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of different types of nasal septum deformity (NSD) on nasal obstruction, rhinitis severity and response to medical treatment among pediatric persistent allergic rhinitis (PER) patients.

Methods: In a prospective, real-life study, 150 children and adolescents (mean age 13 ± 2.8 years, females 32.6%) diagnosed with PER according to ARIA guidelines were assessed by nasal endoscopy for NSD according to Mladina's classification, their response to medical treatment (intranasal steroids and antihistamines or antileucotriens), the presence of comorbidities, rhinitis severity (modified-ARIA criterion) and nasal obstruction visual analog scale score (VAS).

Results: Most patients (87%) had 1 of the 7 types of septal deformities. There was a high prevalence of bilateral (types 4 and 6; 46%) and anterior unilateral (types 1 and 2; 25%) NSD in patients not responding to medical treatment. Type 4 (OR = 6.4; $p = 0.005$) or type 6 (OR = 4.4; $p = 0.03$) NSD increased the risk of lack of improvement with medical treatment. Coexistence of anterior unilateral or bilateral NSD with severe turbinate enlargement increased >20-fold the risk of lack of improvement. Patients with bilateral NSD presented greater rhinitis severity. Non-responder adolescents displayed higher prevalence of bilateral NSD than children (53% vs. 23%; $p = 0.02$). Nasal obstruction VAS was higher for patients with anterior than posterior NSD, and greater for patients with bilateral NSD than any other type of septal morphology.

Conclusion: Nasal endoscopy shows that bilateral and unilateral anterior nasal septum deformities are strongly associated with a poor response to medical treatment, greater rhinitis severity and higher nasal obstruction VAS. Consequently, nasal endoscopy is necessary in the PER patients to understand the disease severity as well as to plan a specific surgical treatment in order to improve nasal obstruction, disease severity, and patient's quality of life.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

* Corresponding author. Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig de Sant Joan de Déu 2, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.

** Corresponding author. Unitat de Rinologia i Clínica de l'Olfacte, Servei d'Otorinolaringologia, Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia, Spain.

E-mail addresses: franklinmarino@gmail.com (F. Mariño-Sánchez), jmullo@clinic.cat (J. Mullol).

¹ Present address: Unidad de Rinología, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar Viejo km. 9,100, 28034 Madrid, Spain.

1. Introduction

Nasal septal deformity (NSD) is one of the most common anatomic disorders in humans. Up to 48% of children and adolescents in the general population present NSD [1]. However, prevalence varies among different studies due to the lack of a standardized method with a detailed morphologic systematization for describing particular NSD. There are a variety of NSD requiring specific management to achieve predictable results [2]. In this regard, Mladina et al. developed a simple classification in 7 types of NSD, which has been validated in children from different geographic regions [3].

In the NODPAR study [4], we previously demonstrated that nasal obstructive disorders such as turbinate enlargement (TE) and septal deviation, but not adenoidal hyperplasia, are strongly associated with the presence of severe rhinitis, worse nasal symptoms scores, and poor response to medical treatment in pediatric persistent allergic rhinitis (PER) patients. However, “septal deviation” is a generic term that do not sufficiently define septum abnormalities. There are a variety of septal deformities that may affect the quality of nasal breathing in different ways [5], and would require specific management among PER patients to accomplish predictable results.

To our knowledge there are no published studies describing nasal septum morphology among pediatric allergic rhinitis patients nor its relationship with medical treatment failure or rhinitis severity.

The principal aim of this study was to evaluate, using Mladina's classification, the impact of different types of NSD on nasal obstruction, rhinitis severity, and response to medical treatment among pediatric PER patients.

2. Methods

2.1. Study population and design

This was a real-life, non-randomized, prospective, open-label study performed from February 2014 to March 2016. Children and adolescents ($n = 150$) diagnosed with PER according to ARIA guidelines criteria (nasal symptoms for more than 4 days a week and for more than 4 consecutive weeks) [6], referred from Allergy to ENT Department at Sant Joan de Déu Children's Hospital were included. All patients received treatment with daily oral intranasal steroids (fluticasone or mometasone) for at least 2 consecutive months at recommended doses. Non-asthmatic subjects added daily antihistamines (desloratadine). Asthmatic patients received daily leukotriene receptor antagonists (montelukast).

PER severity was assessed by the m-ARIA items [7] (sleep, daily activities/sport/leisure, school performance, and troublesome symptoms) to classify pediatric patients on three different levels: mild (no items affected), moderate (1–3 items affected) and severe (all of four items affected).

After treatment adherence was corroborated by direct questioning (forgetfulness of using intranasal steroids less than 8 times in 2 months), patients were asked by a previously validated question [4]: “Have your symptoms of allergic rhinitis improved with the treatment? (yes or no)”. Patients with lack of improvement of nasal symptoms ($n = 100$) were included in the non-responder (NR) group, while patients with successful improvement after medical treatment ($n = 50$) were included in the responder (R) group.

Patients were scheduled for septoplasty (minimally aggressive if they were <12 years old) and/or turbinoplasty, and/or adenoidectomy, depending on endoscopic findings; septal deformity, severe turbinate enlargement and adenoidal hyperplasia, respectively.

Demographic data (age and gender) and the presence of comorbidities including asthma, conjunctivitis, and chronic

rhinosinusitis (CRS) according to EPOS criterion [9] were evaluated. According to age, patients were stratified in two groups for analysis: children (6–11 years) and adolescents (12–17 years).

Exclusion criteria were: upper respiratory tract infection in the last two weeks, known psychiatric or neurocognitive impairment, previous nasal surgery, or the presence of a serious concomitant illness.

The Ethics Committee of our institution approved the study and signed informed consent was obtained from patient's legal guardians.

2.2. Outcomes

2.2.1. Nasal obstruction symptom

A visual analog scale score (VAS) ranging from 0 (not at all bothersome) to 10 cm (extremely bothersome) was used to assess the severity for nasal obstruction. Children under 12 years old were additionally guided by a faces rating scale (FRS) located above the VAS line. FRS is a picture projection technique in which six faces similar to “emoticon” are shown to a child. The first picture is a very happy smiling face and the last is sad and crying [10].

2.2.2. Nasal endoscopy

Three drops (0.39 mg) of topical nasal 0.05% xylometazoline were applied to each nostril. Five minutes later, nasal examination was carried out with a 2.4 mm flexible nasal endoscope. Septum morphology was described according to Mladina classification [11], which includes seven types of NSD (Fig. 1). NSD type 1 is a mild unilateral vertical ridge in the valve area which does not reach the nasal dorsum; therefore it does not change the physiologic valve angle. In NSD type 2, a more emphasized unilateral vertical ridge in the valve area reaches the nasal dorsum, thus narrowing or blocking the physiologic valve angle. NSD type 3 has a unilateral vertical ridge in the deeper areas, near the anterior portion of the middle turbinate. NSD type 4 is an “S”-shaped bilateral vertical

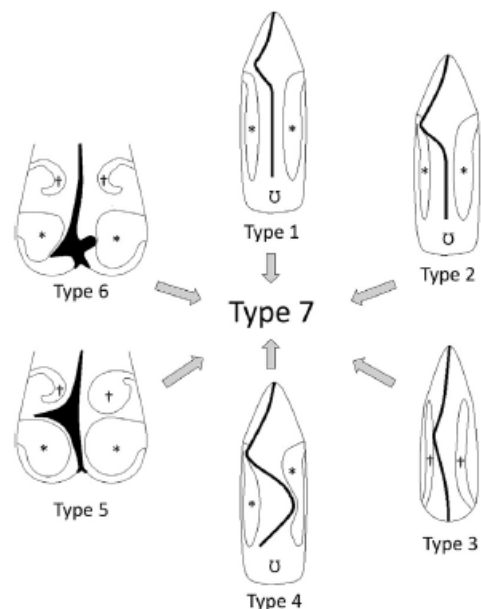


Fig. 1. A schematic depiction of the 7 types of septal deformities according to Mladina's classification. The first 4 types are presented in an axial plane (bird's-eye view), whereas types 5 and 6 are presented in a coronal plane (anteroposterior view) where, *, inferior turbinate; †, middle turbinate; U, choana.

deformity, consisting of type 2 on one side and type 3 on the other. NSD type 5 is a unilateral septal spur ascending from anterior to posterior, beginning from the part of the intermaxillary wings, sticking laterally and deeply into the nasal cavity. The opposite side of the nasal septum is flat. NSD type 6 consists of a massive unilateral intermaxillary bone wing with a groove between it and the rest of the septum on this septal side. On the other septal side, there is an anteriorly positioned basal septal crest. NSD type 7 is a combination of some of the previous six types [11].

In order to simplify analysis, type 1 and 2 NSD were classified as “anterior unilateral NSD”; type 3 and 5 NSD were classified as “posterior unilateral NSD”; and type 4 and 6 were classified as “bilateral NSD”.

Turbinate size was classified in 4 grades (0–3) according to Friedmann’s classification [12]: grade 0, normal; grade 1, mild enlargement; grade 2, moderate enlargement with no obvious obstruction; grade 3, severe enlargement with complete occlusion of the nasal cavity.

Adenoid size was scored in 4 grades (1–4) according to Parikh’s endoscopic classification [13]: grade 1, adenoids without contact with other anatomic structures; in grades 2, 3, and 4 adenoids are in contact with torus tubarius, vomer, or soft plate (at rest), respectively. Thus, grades 3 and 4 cause bilateral choanal obstruction.

All endoscopies were performed and graded by an ENT specialist (first author; FMS), or by a 4th year ENT resident (second author; MVM) under supervision of the first author.

2.3. Statistical analysis

The data management and statistical analysis was performed using Epiinfo for Windows (Epiinfo™ 7.1.5; Atlanta, USA). Differences among group means were studied by an analysis of variance (ANOVA). The inter-group and intra-group analyses were

performed with two-tailed tests with significance at the $p < 0.05$ level, and data were presented as mean \pm standard deviation. Descriptive analysis was carried out for the demographic characteristics, and a comparative analysis between groups was performed using the χ^2 test. To determine the relationship between different types of septal deformities and medical response or rhinitis severity an unconditional multivariate logistic regression test was performed with the binary outcome of lack of improvement or severe rhinitis as the dependent variable, respectively, and septal deformity types as independent variables.

3. Results

3.1. Demographic data

A total of 150 pediatric patients (mean age 13 ± 2.8 years, females 32.6%) were enrolled in this study. Demographic and clinical data is summarized in Table 1. The two groups were homogeneous in terms of gender, age and allergic sensitization. The majority of patients (70%) were adolescents. According to m-ARIA PER classification, there were no patients with mild rhinitis in our study. The prevalence of severe rhinitis was higher in the NR group compared to the R group. Consequently, the prevalence of moderate disease was higher in the R group. The most frequent comorbidities were asthma and conjunctivitis, without differences between NR and R groups (Table 1).

3.2. Nasal septum deformity

The general prevalence of NSD in our cohort was 87.4%. It was slightly higher in males (89.1%) and adolescents (89.5%) than in females (83.6%) and children (82.2%). Type 4 was the most frequent NSD type (22.6%), followed by type 2 (14.6%), type 6 (13.3%), type 3

Table 1
Demographic and clinical data where: p*, $p < 0.05$ ANOVA comparison between males and females; p**, $p < 0.05$ Chi square corrected (Yates) comparison between Responders and Non-responders groups; CRS, Chronic Rhinosinusitis.

		Total	Non-responders Group			Responders Group			p**
			Males	Females	p*	Males	Females	p*	
Age	N (%)	150 (100)	66 (66)	34 (34)		35 (70)	15 (30)		NS
	Mean (SD)	13 (2.8)	13.27 (2.7)	13.26 (3.1)	0.9	12.65 (2.8)	12.66 (2.9)	0.9	NS
	6–11 years, n (%)	45 (30)	28 (28)			17 (34)			NS
	12–17 years, n (%)	105 (70)	72 (72)			33 (66)			
PER severity (m-ARIA)	Mild, n (%)	0 (0)	0 (0)			0 (0)			0.0006
	Moderate, n (%)	76 (50.7)	37 (37)			39 (78)			
	Severe, n (%)	74 (49.3)	63 (63)			11 (22)			
Comorbidities	Asthma, n (%)	86 (57.3)	54 (54)			32 (64)			NS
	Conjunctivitis, n (%)	63 (42)	47 (47)			16 (32)			NS
	CRS, n (%)	8 (5.3)	8 (8)			0 (0)			NS
Medical treatment received	INS + anti-H ₁ , n (%)	64 (42.7)	54 (54)			32 (64)			NS
	INS + LRA, n (%)	86 (57.3)	46 (46)			18 (36)			
Sensitization by skin prick test	Monosensitization, n (%)	99 (66)	63 (63)			36 (72)			NS
	HDM, n (%)	136 (90.6)	86 (86)			50 (100)			NS
	Pollens, n (%)	41 (27.3)	32 (32)			9 (18)			
	Animal dander, n (%)	27 (18)	20 (20)			7 (14)			
	Alternaria, n (%)	9 (6)	6 (6)			3 (6)			
Adenoidal Hyperplasia (Parikh)	Grade 0	67 (44.6)	45 (45)			22 (44)			NS
	Grade 1	59 (39.3)	36 (36)			23 (46)			
	Grade 2	14 (9.3)	9 (9)			5 (10)			
	Grade 3	7 (4.6)	7 (7)			0 (0)			
	Grade 4	3 (2)	3 (3)			0 (0)			
Nasal Septum Morphology	No NSD	19 (12.6)	9 (9)			10 (20)			0.03
	Type 1	16 (10.6)	9 (9)			7 (14)			
	Type 2	22 (14.6)	16 (16)			6 (12)			
	Type 3	18 (12)	9 (9)			9 (18)			
	Type 4	34 (22.6)	29 (29)			5 (10)			
	Type 5	17 (11.3)	9 (9)			8 (16)			
	Type 6	20 (13.3)	16 (16)			4 (8)			
	Type 7	4 (2.6)	3 (3)			1 (2)			

(12%), type 5 (11.3%), type 1 (10.6%), and type 7 (2.6%).

3.2.1. Medical treatment response

Non-responder patients had higher prevalence of NSD types 4, 6, and 2 while responders displayed higher frequency of “no NSD”, type 3, type 5, types 1, and type 7 septal deformities (Table 1). Overall, non-responder patients presented more frequently

bilateral NSD, while responders presented more often “no NSD” or unilateral septum deformities. However, we found no statistically significant differences among treatment response between anterior unilateral and bilateral NSD types (Fig. 2A). When compared with “no NSD”, based on odds ratios, only types 4 (OR = 6.4; p = 0.005) and 6 (OR = 4.4; p = 0.03) septal deformities were associated with lack of improvement after medical treatment (Fig. 2B).

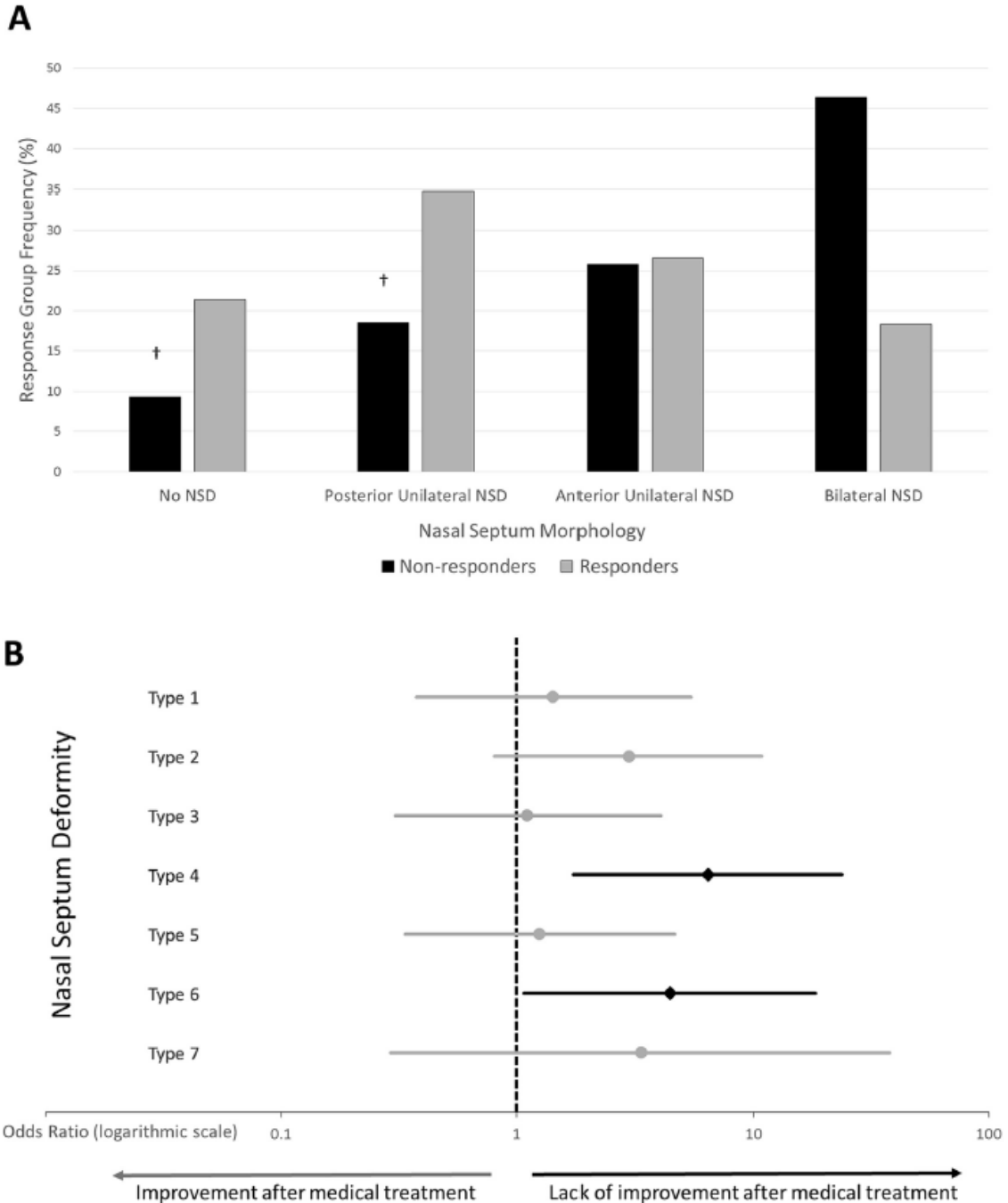


Fig. 2. (A) Prevalence of different nasal septum morphologies in responders (grey columns) or non-responders (black columns) to medical treatment; and (B) logistic regression model associations of different nasal septum deformities (independent variables) with the binary outcome of Medical Response (dependent variable); where, NSD, nasal septal deformity; †, two-tailed Chi square corrected (Yates) p < 0,05 difference with Bilateral NSD; ◆ (black lines), p < 0,05 association with lack of improvement (risk factor); ● (light grey lines), p > 0,05 no association with lack of improvement after medical treatment.

3.2.2. Rhinitis severity

Patients with bilateral NSD presented a higher frequency of severe PER according to m-ARIA classification. Conversely, patients with “no NSD” or with unilateral NSD showed higher prevalence of

moderate PER. However, at NSD intergroup analysis, only comparison of prevalence differences between “no NSD” and bilateral NSD groups reach statistical significance (Fig. 3A). When compared with “no NSD”, only Type 4 NSD (OR = 3.4; p = 0.03) was associated

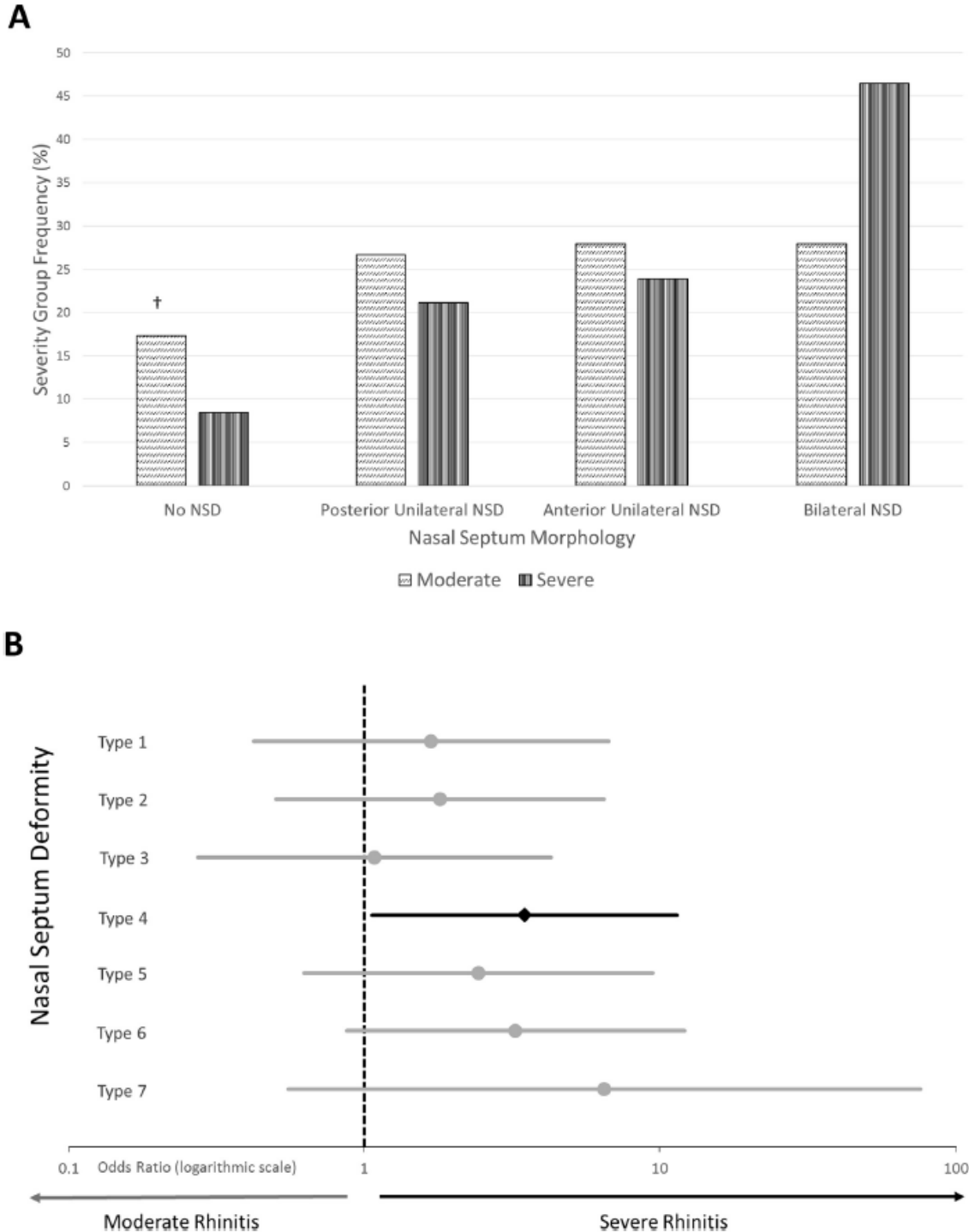


Fig. 3. (A) Prevalence of different nasal septum morphologies in moderate (horizontal lines) and severe (vertical lines) m-ARIA rhinitis severity levels are plotted; and (B) logistic regression model associations of different nasal septum deformities (independent variables) with the binary outcome of Medical Response (dependent variable); where, NSD, nasal septal deformity; †, two-tailed Chi square corrected (Yates) p < 0,05 difference with Bilateral NSD; ◆ (black lines), p < 0.05 association with severe rhinitis (risk factor); ● (light grey lines), p > 0.05 no association with rhinitis severity after medical treatment.

with the presence of severe PER, based on odds ratios (Fig. 3B).

3.2.3. Age and gender

Non-responder adolescents displayed higher frequencies of bilateral and anterior unilateral NSD. However, prevalence comparisons reach significance only between “no NSD” and posterior unilateral NSD with bilateral NSD (Fig. 4A). Responder children displayed higher frequencies of unilateral NSD while responder adolescents presented higher prevalence of “no NSD” and bilateral NSD, with no significant differences among NSD intergroup comparisons (Fig. 4B).

Non-responder males presented higher frequencies of “no NSD”, posterior unilateral and bilateral NSD. Conversely, non-responder females displayed higher prevalence of anterior unilateral NSD (Fig. 4C). Responder females presented higher frequencies of “no NSD” and bilateral NSD while responder males displayed higher prevalence of unilateral NSD (Fig. 4D). We found no significant NSD intergroup gender differences among non-responder or responder patients (Fig. 4C and D).

3.3. Nasal obstruction symptom

Non-responder patients displayed higher nasal obstruction VAS when compared with responders, independently of nasal septum morphology. However, anterior unilateral NSD patients reported higher nasal obstruction VAS than posterior unilateral NSD. Subjects with bilateral NSD displayed higher nasal obstruction VAS than posterior unilateral and “no NSD” patients (Fig. 5A). Patients with obstructive TE and NSD reported higher nasal obstruction VAS than those with no severe TE, independently of their NSD type (Fig. 5B). Overall, adolescents and female patients displayed higher nasal obstruction VAS than children and male patients, respectively, being mean VAS higher for subjects with anterior than posterior NSD, and higher for patients with bilateral NSD than any other type of septal morphology (Fig. 5C and D).

3.4. Adenoidal hyperplasia

All obstructive AH cases belonged to the NR group. However, we found no statistical differences in terms of adenoidal size between responder and non-responder patients (Table 1), nor difference between the presence of obstructive adenoidal hyperplasia and severe turbinate enlargement (43.5% vs 56.43%; $p = 0.9$) or different septum morphologies [no NSD (22.2%), posterior unilateral (11.1%), anterior unilateral (33.3%) and bilateral NSD (33.3%); $p = 0.6$].

3.5. Combined septal deformity and turbinate enlargement

Based on a logistic regression model, the presence of a combined bilateral NSD and severe TE increased more than twentyfold the risk of lack of improvement after medical treatment. Pure severe TE without septal deformity increased the risk of lack of improvement more than tenfold. The presence of bilateral NSD alone, or the combination of anterior unilateral NSD and severe TE, were also associated with lack of improvement. Contrariwise, the absence of severe TE combined with “no NSD” or a posterior NSD was associated with improvement after medical treatment (Table 2).

4. Discussion

The main findings of the present study were: i) there is a high prevalence of bilateral (Mladina's types 4 and 6) and anterior (types 1 and 2) nasal septal deformities in pediatric PER patients not responding to medical treatment; ii) types 4 or 6 NSD increase the

risk of lack of improvement with medical treatment; iii) coexistence of anterior unilateral or bilateral NSD with severe turbinate enlargement increases more than twentyfold the risk of lack of improvement; iv) patients with bilateral NSD present greater rhinitis severity, being type 4 NSD associated with severe PER; v) non-responder adolescents display higher prevalence of bilateral NSD than children; and vi) nasal obstruction VAS is higher for patients with anterior than posterior NSD, and greater for patients with bilateral NSD than any other type of septal morphology.

The prevalence of NSD found in our cohort was considerably higher than the 30% reported in pediatric general population [14] and very close to the 90% reported in adulthood [3]. However, we must emphasize that our sample was mainly constituted by adolescents (70%) with persistent nasal obstruction which are not comparable to healthy general population.

The frequency of different types of NSD in responder patients of our study was similar to that reported in the general population [3]. However, in the NR group the prevalence of bilateral NSD was significantly higher than in responder patients. Conversely, having “no NSD” or a posterior NSD was more frequent in the R group. Moreover, bilateral deformities (types 4 and 6) were associated with lack of improvement after medical treatment. Furthermore, the concomitant presence of a bilateral NSD and severe TE had the worst effect on medical treatment response, while the absence of NSD and TE was associated with improvement.

The anterior portion of the septum forms together with caudal margin of the upper lateral cartilage, the floor of the pyriform aperture and the head of the inferior turbinate, the nasal valve area, which is the narrowest portion of the nasal passage. Therefore, deformities of the valve area, such as an anterior or a bilateral NSD, in an inflamed allergic nose with hyperplastic and swollen turbinate mucosa, may severely impair the dynamics of nasal air flow [15]. Furthermore we might think that these anatomical problems would prevent intranasal steroids entering and distributing correctly in nasal cavities mucosa [16], partially explaining why this patients do not respond to medical therapy. In contrast, a straight septum or a posterior NSD would allow intranasal steroids distribution along inferior turbinate mucosa, with the consequent diminishment of inflammation and turbinate size which would account for clinical improvement after medical treatment.

We previously reported the feasibility of m-ARIA classification to discriminate among moderate and severe treated pediatric patients, and the association of NOD with higher severity of PER [4]. These findings were corroborated in our study, particularly in patients with bilateral NSD. For the same reasons exposed above, bilateral NSD would prevent efficacy of intranasal steroids, therefore associating higher PER severity after medical treatment.

Different worldwide studies point toward an age-related increase on the prevalence of bony NSD deformities, predominating anterior segment deformities resulting from exposure to the effects of trauma which is the most common cause [14]. In our study, we found slightly higher prevalence of NSD in adolescents than children. Moreover, we found a higher frequency of anterior and bilateral NSD in non-responder adolescents when compared to children, probably linked to a progressively increase in risk of exposure to trauma along childhood [17] thus causing an unfavorable response to medical treatment.

In accordance with previous literature [18], we found a slight predominance of male gender in NSD prevalence, probably linked to a more frequent exposure to sport injuries and assaults in males than females [19]. However, we found no significant gender differences among different types of NSD.

Although a relationship between nasal obstruction assessed by endoscopy and perception of nasal obstruction has been reported in children with AR [10], the impact of the nasal cavity area on nasal

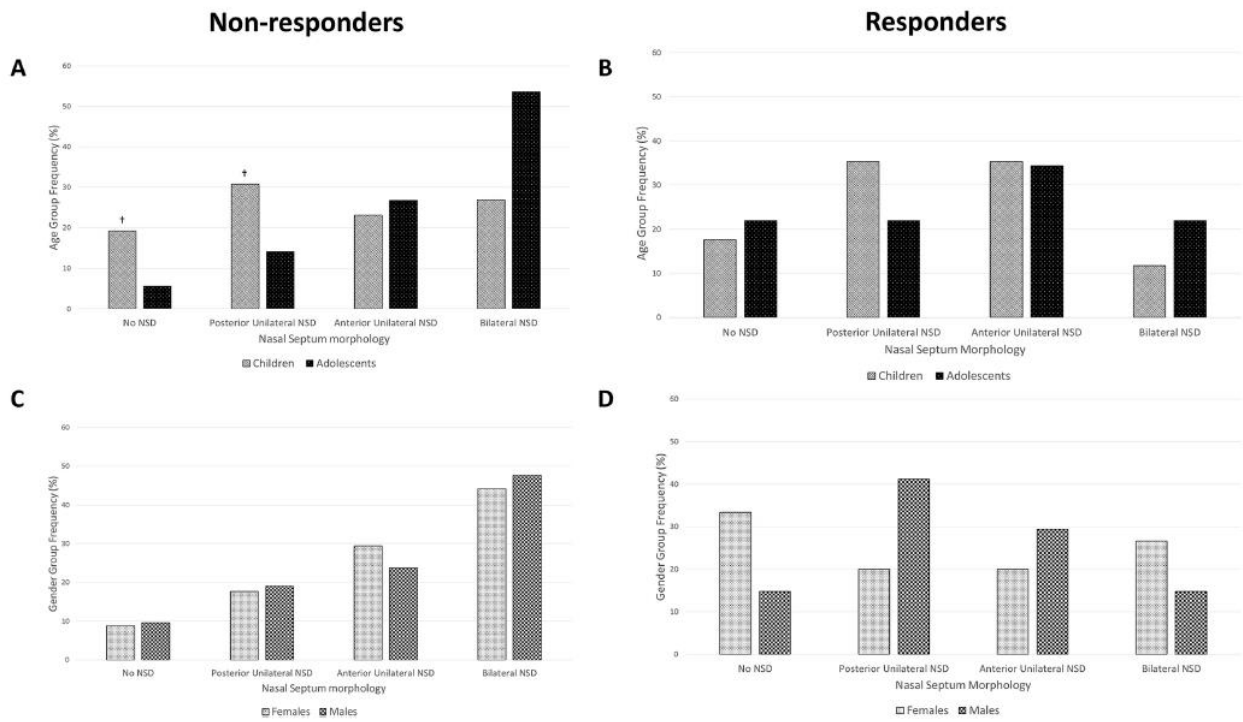


Fig. 4. Prevalence of different nasal septum morphologies in non-responders (A and C) and responders (B and D) according to age (children, diagonal striped columns; adolescents, black white dotted columns) and gender (females, white black dotted columns; males, chessboard columns); where, NSD, nasal septal deformity; †, two-tailed Chi square corrected (Yates), $p < 0,05$ difference with Bilateral NSD.

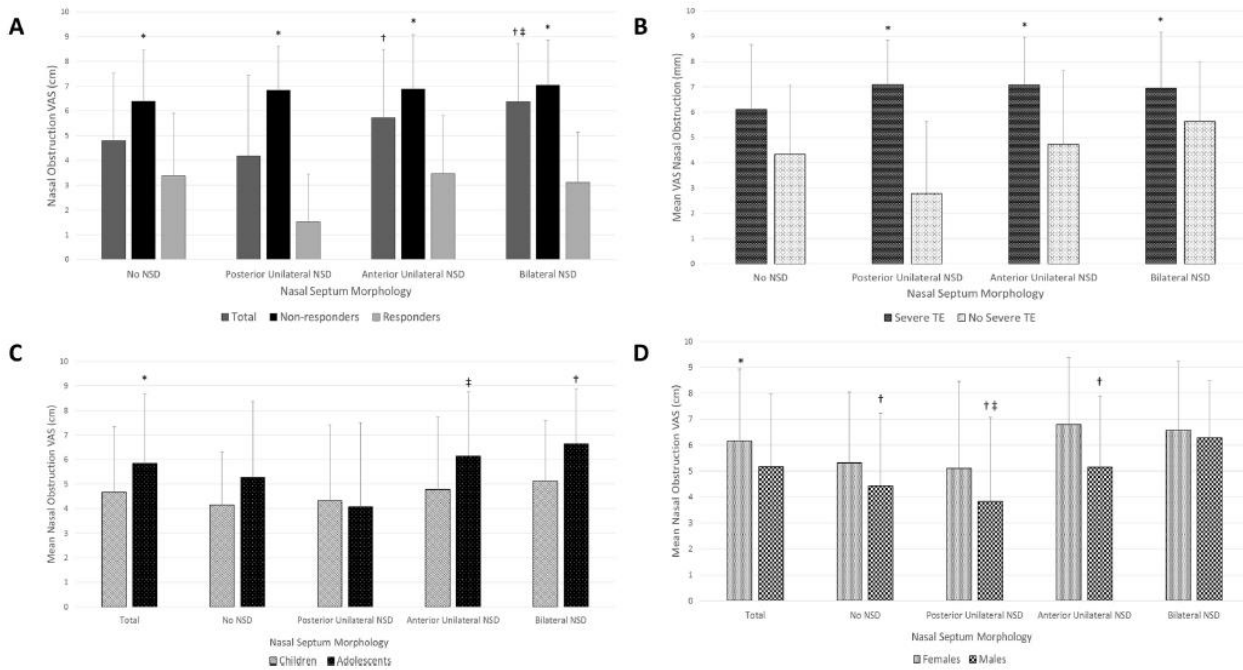


Fig. 5. Nasal obstruction mean VAS scores according to different nasal septum morphologies among: (A) responders (grey columns) or non-responders (black columns) to medical treatment, where, NSD, nasal septal deformity; *, $p < 0,05$ ANOVA comparison between non-responders and responders; †, $p < 0,05$ ANOVA comparison with Posterior Unilateral NSD; ‡, $p < 0,05$ ANOVA comparison with No NSD; (B) severe (lattice columns) or no severe (dotted rhombus columns) turbinate enlargement, TE, turbinate enlargement; where, *, $p < 0,05$ ANOVA comparison between severe and no severe TE; (C) children (diagonal striped columns) or adolescents (black white dotted columns); where, *, $p < 0,05$ ANOVA comparison between children and adolescents; †, $p < 0,05$ comparison with No NSD, Posterior Unilateral NSD and Anterior Unilateral NSD; ‡, $p < 0,05$ comparison with Posterior Unilateral NSD; and (D) females (white black dotted columns) or males (chessboard columns); where, *, $p < 0,05$ ANOVA comparison between females and males; †, $p < 0,05$ ANOVA comparison with Bilateral NSD; ‡, $p < 0,05$ comparison with Anterior Unilateral NSD.

Table 2

Logistic regression model associations of different combinations of septal deformities and turbinate enlargement (independent variables) with the binary outcome of medical treatment response (dependent variable); where, OR, odds ratio; NSD, Nasal septum deformity; TE, turbinate enlargement; dark grey rows, association with lack of improvement after medical treatment (risk factor); white rows, no association with lack of improvement; light grey rows, inverse association with lack of improvement (protective factor).

Endoscopic findings	Lack of improvement after medical treatment			
	Point Estimate	95% Confidence Interval		p
	OR	Lower limit	Upper limit	
No NSD - No Severe TE	0.3011	0.1070	0.8471	0.0229
No NSD + Severe TE	11.2941	2.5827	49.389	0.0013
Posterior Unilateral NSD - No Severe TE	0.3976	0.1815	0.8708	0.0211
Posterior Unilateral NSD + Severe TE	0.3400	0.1000	1.1000	0.9682
Anterior Unilateral NSD - No Severe TE	0.8028	0.3645	1.7678	0.5854
Anterior Unilateral NSD + Severe TE	8.6471	1.1083	67.4679	0.0396
Bilateral NSD - No Severe TE	3.2989	1.4478	7.5166	0.0045
Bilateral NSD + Severe TE	21	2.7704	159.1808	0.0032

airflow is difficult to foresee and children between 6 and 9 years of age have been reported to often underestimate nasal obstruction symptom [20]. In our study adolescents displayed greater nasal obstruction than children. Additionally, non-responder patients reported higher nasal obstruction. Moreover, subjects with bilateral NSD or with septal deformities affecting the nasal valve area reported higher nasal obstruction, irrespective of their age and gender, even greater when severe TE coexisted. These results suggest, in accordance with previous works [21,22], that the differential diagnosis of SD or TE by an ENT specialist through nasal endoscopy might predict children and adolescent's perception of nasal obstruction.

Historically, women have been considered more likely to report worst symptoms and to give poorer self-evaluation of health [23,24]. Additionally, female children between 6 and 14 years old estimate their nasal patency more accurately than males [20]. In our study, female patients displayed higher nasal obstruction than males. However, it has not been established how much these differences can be attributed to cultural factors, learned behavior or to hormonal influences [25].

Several studies have pointed out a correlation between adenoidal hyperplasia and chronic nasal obstruction in children [26,27]. Moreover, AH have been associated with higher rhinitis severity and persistent duration [28]. Although in our study all cases with obstructive AH belonged to the NR group, differences were not statistically significant and we found no association between adenoidal hyperplasia and other endoscopic findings. However, 70% of our cohort was > 12 years old when AH incidence is the lowest [29].

In conclusion, examination by nasal endoscopy shows that almost 90% of pediatric PER patients have 1 of the 7 types of septal deformities. Bilateral or unilateral anterior NSD and TE are strongly associated with a poor response to medical treatment. Consequently nasal examination is necessary in these patients to understand the pathology and plan a specific surgical treatment in order to improve nasal obstruction, disease severity, and patient's quality of life.

5. Limitations

i) Our main limitation was the absence of objective tests to better define nasal patency, however, the use of VAS and nasal endoscopy allows, with a fair degree of reliability, to assess nasal obstruction in the absence of rhinomanometry [10,30]; ii) there was a lack of immunologic parameters useful to better understand

the pathophysiological meaning of the clinical data; iii) children sample size ($n = 45$) was relatively low and there was a relatively high proportion of males in our cohort (70%); and iv) in order to verify our results, there is an unmet need to carry out future studies with control groups other than PER patients, e.g. in children with several nasal septum deformities without allergic rhinitis or asymptomatic.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- [1] J.C. Ahn, J.W. Kim, C.H. Lee, C.S. Rhee, Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and nasal septal deviation: results of the Korean national health and nutrition survey 2008–2012, *JAMA Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 142 (2) (2016) 162–167.
- [2] B. Guyuron, C.D. Uzzo, H. Scull, A practical classification of septonasal deviation and an effective guide to septal surgery, *Plast. Reconstr. Surg.* 104 (7) (1999) 2202–2209 discussion 2210–2.
- [3] R. Mladina, E. Cujic, M. Subaric, K. Vukovic, Nasal septal deformities in ear, nose, and throat patients: an international study, *Am. J. Otolaryngol.* 29 (2) (2008) 75–82.
- [4] F.S. Marino-Sánchez, M. Valls-Mateus, K. Ruiz-Echevarria, I. Alobid, P. Cardenas-Escalante, R. Jimenez-Feijoo, J. Lozano-Blasco, M.T. Giner-Munoz, J. Rodriguez-Jorge, O. Haag, A.M. Plaza-Martin, J. Mullol, Nasal obstructive disorders induce medical treatment failure in pediatric persistent allergic rhinitis (the NODPAR study), *Pediatr. Allergy Immunol.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12679>.
- [5] R. Mladina, N. Skitarelj, G. Poje, M. Subaric, Clinical Implications of nasal septal deformities, *Balk. Med. J.* 32 (2) (2015) 137–146.
- [6] J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz, J. Denburg, W.J. Folkens, A. Togias, T. Zuberbier, C.E. Baena-Cagnani, G.W. Canonica, C. van Weel, I. Agache, N. Ait-Khaled, C. Bachert, M.S. Blaiss, S. Bonini, L.P. Boulet, P.J. Bousquet, P. Camargos, K.H. Carlsen, Y. Chen, A. Custovic, R. Dahl, P. Demoly, H. Douagui, S.R. Durham, R.G. van Wijck, O. Kalayci, M.A. Kaliner, Y.Y. Kim, M.L. Kowalski, P. Kuna, L.T. Le, C. Lemiere, J. Li, R.F. Lockey, S. Mavale-Manuel, E.O. Meltzer, Y. Mohammad, J. Mullol, R. Naclerio, R.E. O'Hehir, K. Ohta, S. Ouedraogo, S. Palkonen, N. Papadopoulos, G. Passalacqua, R. Pawankar, T.A. Popov, K.F. Rabe, J. Rosado-Pinto, G.K. Scadding, F.E. Simons, E. Toskala, E. Valovirta, P. van Cauwenberge, D.Y. Wang, M. Wickman, B.P. Yawn, A. Yorgandioğlu, O.M. Yusuf, H. Zar, I. Annesi-Maesano, E.D. Bateman, A. Ben Kheder, D.A. Boakye, J. Bouchard, P. Burney, W.W. Busse, M. Chan-Yeung, N.H. Chavannes, A. Chuchalin, W.K. Dolen, R. Emuzyte, L. Grouse, M. Humbert, C. Jackson, S.L. Johnston, P.K. Keith, J.P. Kemp, J.M. Klossek, D. Larenas-Linnemann, B. Lipworth, J.L. Malo, G.D. Marshall, C. Naspitz, K. Nekam, B. Niggemann, E. Nizankowska-Mogilnicka, Y. Okamoto, M.P. Orru, P. Potter, D. Price, S.W. Stoloff, O. Vandenplas, G. Viegi, D. Williams, Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen), *Allergy* 63 (Suppl 86) (2008) 8–160.
- [7] J. Montoro, A. Del Cuvillo, J. Mullol, X. Molina, J. Bartra, I. Davila, M. Ferrer, I. Jauregui, J. Sastre, A. Valero, Validation of the modified allergic rhinitis and

- its impact on asthma (ARIA) severity classification in allergic rhinitis children: the PEDRIAL study, *Allergy* 67 (11) (2012) 1437–1442.
- [9] W.J. Fokkens, V.J. Lund, J. Mullol, C. Bachert, I. Alobid, F. Baroody, N. Cohen, A. Cervin, R. Douglas, P. Gevaert, C. Georgalas, H. Goossens, R. Harvey, P. Hellings, C. Hopkins, N. Jones, G. Joos, L. Kalogjera, B. Kern, M. Kowalski, D. Price, H. Riechelmann, R. Schlosser, B. Senior, M. Thomas, E. Toskala, R. Voegels, Y. Wang de, P.J. Wormald, European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012, *Rhinol. (Suppl. (23))* (2012) 1–298, 3 p preceding table of contents.
- [10] G. Ciprandi, M.A. Tosca, A. Signori, F. Ameli, Comparison between symptoms and endoscopy in children with nasal obstruction, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 74 (12) (2010) 1405–1408.
- [11] R. Mladina, The role of maxillar morphology in the development of pathological septal deformities, *Rhinology* 25 (3) (1987) 199–205.
- [12] M. Friedman, H. Tanyeri, J. Lim, R. Landsberg, D. Caldarelli, A safe, alternative technique for inferior turbinate reduction, *Laryngoscope* 109 (11) (1999) 1834–1837.
- [13] S.R. Parikh, M. Coronel, J.J. Lee, S.M. Brown, Validation of a new grading system for endoscopic examination of adenoid hypertrophy, *Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 135 (5) (2006) 684–687.
- [14] M. Subaric, R. Mladina, Nasal septum deformities in children and adolescents: a cross sectional study of children from Zagreb, Croatia, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 63 (1) (2002) 41–48.
- [15] P. Cole, The four components of the nasal valve, *Am. J. Rhinol.* 17 (2) (2003) 107–110.
- [16] A.C. Dowley, J.J. Homer, The effect of inferior turbinate hypertrophy on nasal spray distribution to the middle meatus, *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 26 (6) (2001) 488–490.
- [17] C. Liu, A.T. Legocki, N.S. Mader, A.R. Scott, Nasal fractures in children and adolescents: mechanisms of injury and efficacy of closed reduction, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 79 (12) (2015) 2238–2242.
- [18] Y.G. Min, H.W. Jung, C.S. Kim, Prevalence study of nasal septal deformities in Korea: results of a nation-wide survey, *Rhinology* 33 (2) (1995) 61–65.
- [19] M.S. Cabalag, J. Wasiak, N.E. Andrew, J. Tang, J.C. Kirby, D.J. Morgan, Epidemiology and management of maxillofacial fractures in an Australian trauma centre, *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 67 (2) (2014) 183–189.
- [20] F. Occasi, M. Duse, T. Vittori, A. Rugiano, G. Tancredi, G. De Castro, L. Indinnimeo, A.M. Zicari, Primary school children often underestimate their nasal obstruction, *Rhinology* 54 (2) (2016) 164–169.
- [21] F. Ameli, F. Brocchetti, M.A. Tosca, A. Signori, G. Ciprandi, Nasal endoscopy in children with suspected allergic rhinitis, *Laryngoscope* 121 (10) (2011) 2055–2059.
- [22] A. Isaac, M. Major, M. Witmans, Y. Alrajhi, C. Flores-Mir, P. Major, N. Alsufyani, M. Korayem, H. El-Hakim, Correlations between acoustic rhinometry, subjective symptoms, and endoscopic findings in symptomatic children with nasal obstruction, *JAMA Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 141 (6) (2015) 550–555.
- [23] S. MacIntyre, K. Hunt, H. Sweeting, Gender differences in health: are things really as simple as they seem? *Soc. Sci. Med.* 42 (4) (1996) 617–624.
- [24] A.F. Kalpaklioglu, A. Baccioglu, Evaluation of quality of life: impact of allergic rhinitis on asthma, *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 18 (3) (2008) 168–173.
- [25] R.L. Doty, E.L. Cameron, Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception, *Physiol. Behav.* 97 (2) (2009) 213–228.
- [26] J.G. Demain, D.W. Goetz, Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airway obstruction: reduction with aqueous nasal beclomethasone, *Pediatrics* 95 (3) (1995) 355–364.
- [27] M.A. Bitar, G. Birjawi, M. Youssef, N. Fuleihan, How frequent is adenoid obstruction? Impact on the diagnostic approach, *Pediatr. Int.* 51 (4) (2009) 478–483.
- [28] M. Dogru, M.F. Evcimik, O.F. Calim, Does adenoid hypertrophy affect disease severity in children with allergic rhinitis? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* (2016).
- [29] R.C. Vogler, F.J. Li, T.K. Pilgram, Age-specific size of the normal adenoid pad on magnetic resonance imaging, *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 25 (5) (2000) 392–395.
- [30] G. Ciprandi, C. Klersy, F. Ameli, I. Cirillo, Clinical assessment of a nasal decongestion test by visual analog scale in allergic rhinitis, *Am. J. Rhinol.* 22 (5) (2008) 502–505.

Resum de l'Estudi 4. NODPAR – Pèrdua d'Olfacte

La hipòsmia s'associa amb la rinitis al·lèrgica persistent greu i no controlada en nens i adolescents.

Smell loss is associated with severe and uncontrolled disease in children and adolescents with persistent allergic rhinitis.

Introducció. Tot i que la pèrdua de l'olfacte no es considera un símptoma clàssic de la rinitis al·lèrgica pediàtrica, recentment s'ha suggerit que la RA pot causar una pèrdua de l'olfacte de lleu a moderada en nens no tractats.

Objectiu. Avaluat l'impacte de la RA persistent (PER) i les alteracions obstructives nasals sobre el sentit de l'olfacte en pacients pediàtrics tractats i la seva relació amb la resposta al tractament mèdic i la gravetat i control de la malaltia.

Metodologia. Estudi prospectiu en nens (6-11 anys) i adolescents (12-17 anys) amb PER tractats seguint les recomanacions de la guia ARIA. La PER es va classificar en lleu, moderada i greu segons els criteris ARIA-m. La morfologia del septe nasal i la mida dels cornets es van estudiar mitjançant l'endoscòpia nasal. La pèrdua de l'olfacte i altres símptomes nasals es van avaluar mitjançant una EVA (0-10 cm). L'EVA total dels símptomes nasals es va utilitzar per definir la resposta (EVA \leq 5 cm) o la resistència (EVA $>$ 5 cm) al tractament mèdic.

Resultats. Cent quaranta-dos pacients (99 adolescents i 43 nens, edat mitjana $13 \pm 2,8$ anys, 32,3% dones) van ser inclosos en l'estudi. Més del 60% ($n = 87$) dels pacients referia una disfunció subjectiva de l'olfacte. La presència d'hipòsmia es va associar amb un major risc de patir PER greu (OR = 3,3; $p < 0,05$) i de resistència al tractament mèdic (OR = 2,7; $p < 0,05$). D'altra banda, el bon control de la RA es va associar inversament amb la hipòsmia (OR = 0,5; $p < 0,05$). L'EVA d'olfacte va ser pitjor en els no responedors ($3,5 \pm 3,1$ cm, $p < 0,05$) o en aquells pacients amb hiperplàsia de cornets (HC) obstructiva ($3,6 \pm 3,2$ cm, $p < 0,001$) en comparació amb els responedors ($0,9 \pm 1,6$ cm) o aquells sense HC obstructiva ($1,6 \pm 2,3$ cm). La pèrdua de l'olfacte també va ser major en els pacients amb PER greu ($3,7 \pm 1,8$ cm, $p < 0,001$) que en pacients moderats ($1,6 \pm 2,3$ cm;).

Conclusions. La pèrdua de l'olfacte s'associa fortament amb una PER greu i no controlada, amb la presència d'una hiperplàsia de cornets obstructiva i amb una manca de resposta al tractament mèdic en pacients pediàtrics.

Clinical Communications

Smell loss is associated with severe and uncontrolled disease in children and adolescents with persistent allergic rhinitis

Franklin Mariño-Sanchez, MD, PhD^{a,b,c},
 Meritxell Valls-Mateus, MD^{c,d}, Oliver Haag, MD, PhD^b,
 Isam Alobid, MD, PhD^{c,d}, Jean Bousquet, MD, PhD^e, and
 Joaquim Mullol, MD, PhD^{c,d}

Clinical Implications

- In pediatric patients with persistent allergic rhinitis, the loss of smell is a clinical marker to identify severe and uncontrolled disease.
- Routine assessment of the sense of smell in clinical practice may improve the management of allergic rhinitis in children and adolescents.

TO THE EDITOR:

Smell loss is often experienced by patients with allergic rhinitis (AR). However, few studies, most of them performed in adult population, have assessed olfaction in patients with AR.¹

We have previously reported that nasal obstructive disorders (NODs), such as nasal septal deformity and turbinate enlargement, cause resistance to medical treatment and worsen quality of life in patients with pediatric persistent AR (PER).^{2,3}

The aim of this study was to assess the impact of PER and NOD on the sense of smell of treated pediatric patients and its relationship with response to medical treatment, disease severity, and control.

This was a real-life, prospective, observational study performed in children and adolescents diagnosed with PER and classified according to the modified Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (m-ARIA) guidelines criteria⁴ (see the Methods section in this article's Online Repository at www.jaci-inpractice.org). All patients received treatment with daily intranasal corticosteroids (fluticasone or mometasone), and desloratadine or montelukast for 2 consecutive months.

Patients were stratified into children (6-11 years) and adolescents (12-17 years). Nasal examination was carried out with a 2.4-mm flexible nasal endoscope to assess NOD as described elsewhere.²

Subjective loss of smell and other nasal symptoms (nasal obstruction, rhinorrhea, itching, and sneezing) were assessed using a visual analogue scale (VAS) ranging from 0 (not at all bothersome) to 10 cm (extremely bothersome) for each individual symptom. Children were additionally guided by the FACES Pain Rating Scale located above the VAS line. The FACES Pain Rating Scale is a picture projection technique in which 6 emoticon-like faces are shown to a child. The first picture is a very happy smiling face and the last is sad and crying⁵ (see Figure E1 in this article's Online Repository at www.jaci-inpractice.org).

The presence of self-reported olfactory loss was defined as a VAS score of loss of smell of 1 or more out of 10 cm.

A total VAS (mean of nasal obstruction, itching, sneezing, and rhinorrhea) score of 2 or less of 10 cm was used to define *well-controlled AR*. A total VAS score of 5 or more out of 10 cm was used as a cutoff criterion to define *medical treatment refractoriness* and classify patients into responders (≤ 5 cm) or nonresponders (> 5 cm).⁶

One hundred forty-two patients (99 adolescents; mean age, 13 ± 2.8 years; 32.3% females) were included. Clinical and demographic characteristics of patients were analyzed with descriptive statistics (see Table E1 in this article's Online Repository at www.jaci-inpractice.org).

More than 60% ($n = 87$) of patients referred smell dysfunction. Prevalence of self-reported olfactory loss (VAS score > 1 cm) increased with rhinitis severity and in patients with medical treatment refractoriness (Figure 1, A). Conversely, prevalence of smell loss was lower in patients with well-controlled AR (26% [$n = 6$]) than in patients with not-controlled PER (68% [$n = 81$]; $P = .0003$). No differences were observed in the frequency of smell loss between children (53.4% [$n = 23$]) and adolescents (64.6% [$n = 64$]), or between females (67.3% [$n = 31$]) and males (58.3% [$n = 56$]).

Smell loss VAS score was higher for nonresponder (3.5 ± 3.1 cm; $P < .001$) than for responder (0.9 ± 1.6 cm) patients. In addition, patients with severe rhinitis displayed higher smell loss VAS compared with patients with moderate rhinitis (Figure 1, B). Conversely, smell loss VAS score was lower for patients with well-controlled AR (3.0 ± 2.9 cm; $P = .0001$) than for patients with not-controlled AR (0.4 ± 0.9 cm).

Figure E2 in this article's Online Repository at www.jaci-inpractice.org shows a moderate correlation between the smell loss VAS score and the average values of total symptom score by VAS for all patients ($R^2 = 0.24$; $P < .001$).

Smell loss VAS score was higher for patients with severe turbinate enlargement than for patients with nonobstructive turbinates, or for patients with a combined obstructive septal deformity and turbinate enlargement. However, we found no differences in terms of smell loss VAS score between patients with or without obstructive septal deviation or adenoidal hyperplasia alone (see Table E2 in this article's Online Repository at www.jaci-inpractice.org), between females (3.2 ± 2.3 cm) and males (2.2 ± 1.6 cm), or between children (2.1 ± 1.5 cm) and adolescents (2.7 ± 2.0 cm).

Based on odds ratios of the logistic regression analysis (described in this article's Online Repository at www.jaci-inpractice.org), smell loss was associated with medical treatment refractoriness, the presence of severe rhinitis, and the presence of severe turbinate enlargement (Figure 2). Contrariwise, well-controlled AR was inversely associated with olfactory loss. However, we found no association between smell loss and the presence of obstructive septal deformity, obstructive adenoids, asthma, or conjunctivitis.

Receiving-operating characteristic analysis (described in this article's Online Repository at www.jaci-inpractice.org) of the presence of hyposmia (VAS score $> 1/10$ cm) yielded an area under the curve of 0.677 (61.54% sensitivity, 66% specificity), representing poor accuracy to predict lack of improvement after medical treatment. However, an area under the curve of 0.766

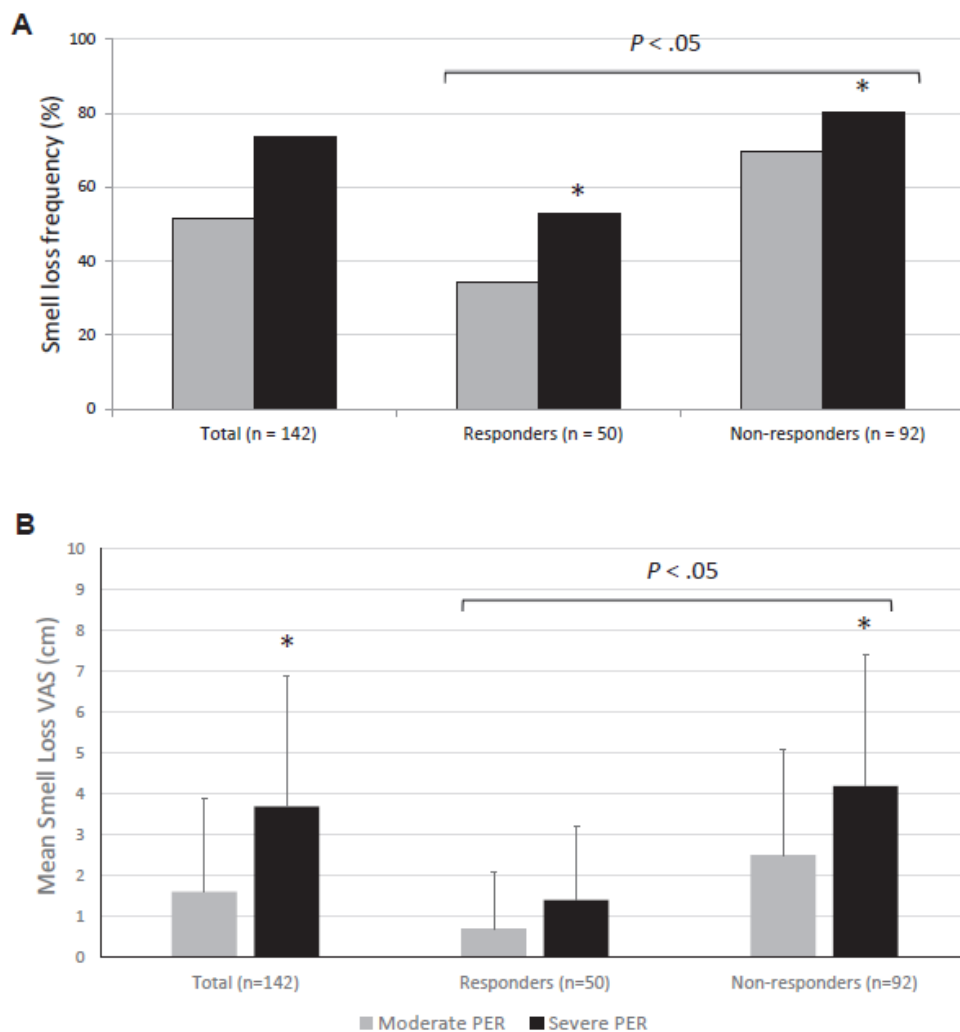


FIGURE 1. A, Frequency of smell loss in patients with moderate (gray columns) or severe (black columns) PER (m-ARIA classification) according to treatment response. **B,** Smell loss severity (VAS) in patients with moderate (gray columns) or severe (black columns) PER according to treatment response. * $P < .05$ severe compared with patients with moderate PER (ANOVA).

(68.4% sensitivity, 73.9% specificity) showed a fair accuracy to predict an uncontrolled disease.

To our knowledge, the present study is the first to investigate the relationship between olfactory dysfunction with medical treatment response, and disease severity and control in pediatric patients with AR, using the m-ARIA classification to evaluate rhinitis severity. Significantly, this is the first study to investigate the impact of endoscopic NODs on olfaction in the pediatric population.

AR has been previously associated with moderate olfactory loss in adults¹ and, very recently, in nontreated children.⁷ Smell loss seems to be related to a higher duration and severity of rhinitis, probably caused by a mixed etiology in which both nasal obstruction and mucosal inflammation may be responsible.¹

In the Nasal Obstructive Disorders in Pediatric Allergic Rhinitis (NODPAR) study² we have previously demonstrated

that NODs are associated with lack of improvement after medical treatment, worse nasal symptoms, and greater disease severity in pediatric patients with PER. The presence of NOD in an inflamed allergic nose with hyperplastic and swollen turbinate mucosa may diminish drug delivery into the nasal cavity. However, in the present study, septal deformity alone was not associated with smell loss, whereas obstructive turbinate enlargement alone or combined with obstructive septal deformity was associated with worse smell loss (VAS). These findings suggest that mucosal inflammation probably thickens the layer odorants need to cross over to bind olfactory receptors at neuroepithelium.

Montoro et al⁵ reported that m-ARIA classification could discriminate between moderate and severe AR untreated children. In the present study, we observed that treated pediatric patients with severe PER showed higher frequency and intensity of smell loss when compared with moderate patients, with this

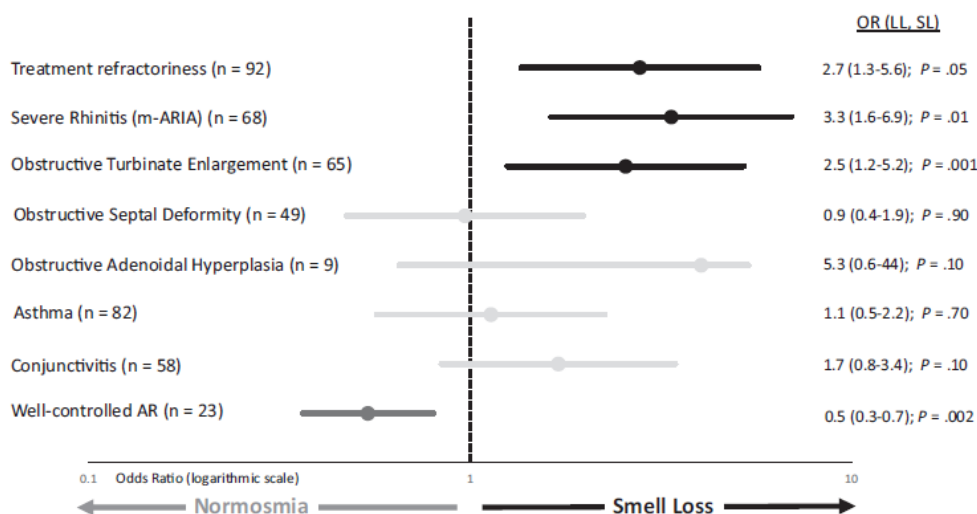


FIGURE 2. Logistic regression with risk factors for olfactory dysfunction (presence or absence) as independent variables and smell loss (VAS) as dependent variable. Black lines represent association, light gray lines no association, and dark gray lines inverse association with olfactory loss. LL, Lower limit; OR, odds ratio; SL, superior limit.

olfactory impairment being associated with lack of improvement after medical treatment.

The main limitation of this study was the absence of smell measurements other than the olfactory loss VAS score. Objective electrophysiological (electroencephalography and electro-olfactography) and imaging (functional magnetic resonance imaging) olfactory techniques require delivery of a known concentration of odorant that must be precisely controlled using an olfactometer, which therefore limits their use for clinical purposes.

Few odor-identification tests for clinical use have been specifically developed for children in different countries. Because no pediatric smell test has been yet validated in the Spanish population, we used the VAS to assess olfactory function in pediatric patients with PER showing a good correlation with m-ARIA severity classification and with total symptom score. In real-life adult studies, VAS has been widely used to assess AR symptoms for effectiveness of treatments. It has been shown that VAS for AR can be used in all age groups, including preschool children.⁸ Moreover, VAS has been compared with other quality-of-life outcome measures between adults (18-75 years), adolescents (12-17 years), and children (6-11 years) in a real-life setting, confirming the correlation between a VAS score for AR symptoms and the AR quality-of-life scores similarly in the 3 age groups.⁹ Our study showed a correlation between total symptom score by VAS and smell loss VAS scores. Hence, the VAS appears to be a simple tool with much of the same properties in adults, adolescents, and children. However, smell loss VAS score alone had a low sensitivity to predict medical treatment response.

In conclusion, smell loss is associated with greater disease severity and poor response to medical treatment in pediatric PER. Therefore, smell loss using VAS should be included in future pediatric AR management protocols, to be used in daily medical care to better tailor AR treatment regimens. However,

future studies with objective and/or validated smell tests in children may be helpful to confirm our results.

^aRhinology Unit, Otorhinolaryngology Department, University Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^bPediatric Otorhinolaryngology Department, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Catalonia, Spain

^cClinical and Experimental Respiratory Immunology (IRCE), August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), CIBERES, Barcelona, Catalonia, Spain

^dRhinology Unit and Smell Clinic, Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia, Spain

^eINSERM U 1168, VIMA: Ageing and chronic diseases Epidemiological and public health approaches, Villejuif, Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines, Montigny le Bretonneux, France

Conflicts of interest: J. Bousquet reports personal fees and other fees from Chiesi, Cipla, Hikma, Menarini, Mundipharma, Mylan, Novartis, Sanofi-Aventis, Takeda, Teva, Uriach, and Kyomed outside the submitted work. J. Mullol reports personal fees and/or research grants from Sanofi-Genzyme-Regeneron, MEDA Pharma/Mylan, URIACH Group, ALK-Abelló A/S, Menarini Group, MSD, GlaxoSmithKline, Novartis, UCB Pharma, and Genentech outside the submitted work. The rest of the authors declare that they have no relevant conflicts of interest.

Received for publication October 5, 2017; revised December 16, 2017; accepted for publication December 19, 2017.

Available online ■■

Corresponding author: Franklin Mariño Sánchez, MD, PhD, Unidad de Rinología, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar Viejo km. 9,100, 28034 Madrid, Spain. E-mail: franklinmarino@gmail.com or jmullol@clinic.cat.

2213-2198

© 2018 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.12.031>

REFERENCES

- Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1460-70.
- Marino-Sanchez FS, Valls-Mateus M, Ruiz-Echevarria K, Alobid I, Cardenas-Escalante P, Jimenez-Feijoo R, et al. Nasal obstructive disorders induce medical treatment failure in paediatric persistent allergic rhinitis (The NODPAR Study). *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:176-84.

3. Valls-Mateus M, Marino-Sanchez F, Ruiz-Echevarria K, Cardenas-Escalante P, Jimenez-Feijoo R, Blasco-Lozano J, et al. Nasal obstructive disorders impair health-related quality of life in adolescents with persistent allergic rhinitis: a real-life study. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:438-45.
4. Montoro J, Del Cuavillo A, Mullol J, Molina X, Bartra J, Davila I, et al. Validation of the modified allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) severity classification in allergic rhinitis children: the PEDRIAL study. *Allergy* 2012;67:1437-42.
5. Ciprandi G, Tosca MA, Signori A, Ameli F. Comparison between symptoms and endoscopy in children with nasal obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1405-8.
6. 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;138:367-374.e2.
7. Langdon C, Guilemany JM, Valls M, Alobid I, Bartra J, Davila I, et al. Allergic rhinitis causes loss of smell in children: the OLFAPEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:867-70.
8. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, et al. Visual analogue scales (VAS): measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: position paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the Working Group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergol J Int* 2017;26:16-24.
9. Devillier P, Bousquet PJ, Grassin-Delyle S, Salvator H, Demoly P, Bousquet J, et al. Comparison of outcome measures in allergic rhinitis in children, adolescents and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:375-81.

METHODS

Study design, setting, and participants

This real-life study was performed from February 2014 to March 2016 at a tertiary care pediatric hospital. Children and adolescents (n = 150) diagnosed with PER according to ARIA guidelines criteria (nasal symptoms for more than 4 days a week and for more than 4 consecutive weeks)^{E1} being referred from the Allergy Department to the ENT Department were consecutively included. All patients received treatment with daily oral intranasal corticosteroids (fluticasone or mometasone) for at least 2 consecutive months at recommended doses. Subjects without asthma also received daily antihistamines (desloratadine) as the first choice in all types of AR for Spanish physicians and the most preferred by patients.^{E2} In addition, patients with asthma received daily leukotriene receptor antagonists (montelukast). Treatment adherence was corroborated by direct questions (forgetfulness of using intranasal corticosteroids fewer than 8 times in 2 months).

Demographic data (age and sex) and the presence of comorbidities including asthma and conjunctivitis were evaluated.

Skin prick tests were performed using allergen extracts from house dust mites (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *farinae*), pollens (*Parietaria judaica*, grass, *Plantago*, *Artemisia*, *Salsola*, *Chenopodium*, Olive tree, Cupressaceae, Plane tree), animal dander (cat and dog), and *Alternaria alternata*.

AR severity

PER severity was assessed by the m-ARIA items (sleep, daily activities/sport/leisure, school performance, and troublesome symptoms)^{E3} to classify patients into different levels: mild (no items affected), moderate (1-3 items affected), and severe (all 4 items affected).

Nasal obstructive disorders

Nasal examination was carried out, as routinely performed in our department, with a 2.4-mm flexible nasal endoscope as described elsewhere.^{E4}

Septal deformity was scored (0-2) as follows: 0, no deformity; 1, non-obstructive with a partial nasal pathway obstruction; and 2, obstructive with the septum contacting the lateral nasal wall.

Turbinate size was classified into 4 grades (0-3) according to Friedman classification^{E5}: 0, normal; 1, mild enlargement; 2, moderate enlargement with no obvious obstruction; and 3, severe enlargement with complete occlusion of the nasal cavity.

Adenoid size was scored in 4 grades (1-4) according to Parikh's endoscopic classification^{E6}: grade 1, adenoids without contact with other anatomic structures; in grades 2, 3, and 4, adenoids are in contact with *torus tubarius*, vomer, or soft plate (at rest), respectively. Thus, grades 3 and 4 cause bilateral choanal obstruction.

Exclusion criteria were chronic rhinosinusitis according to European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) criterion^{E7} (8 patients excluded for this reason), upper respiratory tract infection in the last 2 weeks, known psychiatric or neurocognitive impairment, previous nasal surgery, or the presence of a serious concomitant illness.



FIGURE E1. VAS (0-10 cm) and the FACES Pain Rating Scale above the VAS line used to guide children to score their subjective loss of smell.

Statistical analysis

The data management and statistical analysis were performed using Epiinfo for Windows (Epiinfo 7.1.5; Atlanta, Ga). A Bartlett test for inequality of population was first performed to see the homogeneity of variances. Differences among group means were studied by an ANOVA. The intergroup and intragroup analyses were performed with 2-tailed tests with significance at the $P < .05$ level, and data were presented as mean \pm SD. Differences among group frequencies were studied by chi-square—corrected (Yates) test. Descriptive analysis was carried out for the demographic characteristics, and a comparative analysis between groups was performed using the chi-square test. To determine the relationship between olfaction and medical control or rhinitis severity, an unconditional logistic regression test was performed with the binary outcome of lack of improvement or severe rhinitis as the dependent variable, respectively, and the presence of loss of smell as the independent variable.

The correlation between smell loss by VAS and the total symptom score by VAS was assessed using a linear regression analysis for all patients (Figure E2).

To investigate how the presence of smell loss can predict lack of improvement after medical treatment and/or lack of control of AR, a receiver-operating characteristic curve analysis was performed using smell loss VAS score as the independent variable, determining its sensitivity and specificity levels with a 95% CI.

Finally, in an effort to determine what effect of smell loss on medical treatment refractoriness would be detectable given these results, an exploratory post hoc power analysis was conducted by means of the observed cohort size and proportion of self-reported hyposmia using Epidata software (EPIDATA 3.1; Galician Department of Public Health, Santiago de Compostela, A Coruña, Spain; and Pan American Health Organization, Washington, D.C.). Assuming our results of 87 patients in the nonresponders group with 75.8% prevalence of self-reported smell loss, a 40% prevalence of hyposmia in responder patients, and a 0.6 not diagnosed/diagnosed ratio, this analysis yielded 98.4% power to detect a statistically significant difference with a 95% CI. These results suggest adequate statistical power (within the limitations of a retrospective power analysis) to detect potential associations between AR control and loss of smell.

This protocol followed the STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology.^{E8}

The Ethics Committee of our institution approved the study and signed informed consent was obtained from patient's legal guardians.

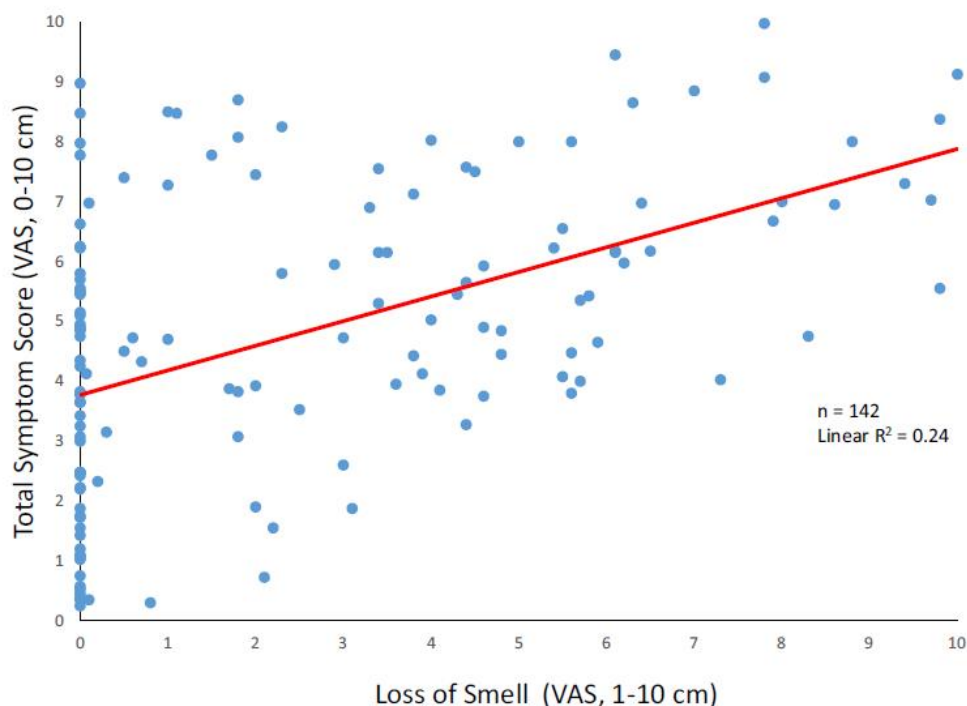


FIGURE E2. Linear regression analysis of correlation between recorded values of smell loss by the VAS and average values of total symptom score by VAS scores for all patients. VAS (0-10 cm); red line, tendency line.

TABLE E1. Demographic and clinical characteristics of pediatric patients with PER

Demographic and clinical characteristics	Total	Nonresponders		Responders		P*
		Children	Adolescents	Children	Adolescents	
Patients, n (%)	142 (100)	26 (28.2)	66 (71.7)	17 (34)	33 (66)	NS
Age (y), mean ± SD	13 ± 2.8	9.6 ± 2.7	14.6 ± 1.6	9.4 ± 1.7	14.3 ± 1.6	NS
PER severity (m-ARIA), n (%)						
Mild	0 (0)	0 (0)		0 (0)		<.001
Moderate	74 (52.1)	35 (38)		39 (78)		
Severe	68 (47.9)	57 (62)		11 (22)		
Asthma, n (%)	82 (57.7)	50 (54.3)		32 (64)		NS
Conjunctivitis, n (%)	58 (40.8)	42 (45.6)		16 (32)		NS
Well-controlled AR, n (%)	23 (16.2)	0 (0)		23 (100)		<.001
Medical treatment received, n (%)						
INCS + anti-H ₁	60 (42.3)	42 (45.6)		18 (36)		NS
INCS + LTRA	82 (57.7)	50 (54.3)		32 (64)		
Sensitization according to skin prick test, n (%)						
Monosensitization	46 (35.3)	57 (61.9)		38 (76)		NS
HDM	130 (91.5)	80 (86.9)		50 (100)		NS
Pollens	39 (30)	30 (34.9)		9 (20.4)		NS
Animal dander	25 (19.2)	18 (20.9)		7 (15.9)		NS
Alternaria	8 (6.1)	5 (5.81)		3 (6.8)		NS

Anti-H₁, Antihistamines; HDM, house dust mite; INCS, intranasal corticosteroid; LTRA, leukotriene receptor antagonist; NS, not significant.

*P values comparing nonresponder with responder groups by χ^2 -corrected (Yates) test.

TABLE E2. Smell loss according to NODs of pediatric patients with PER

Nasal endoscopic obstructive disorders	NOD (+)	NOD (-)	P*
	Smell loss (VAS, cm), mean ± SD	Smell loss (VAS, cm), mean ± SD	
Obstructive turbinate enlargement	3.6 ± 3.2	1.6 ± 2.3	<.001
Obstructive septal deformity	2.8 ± 3.2	2.4 ± 2.7	NS
Obstructive adenoidal hyperplasia	4.1 ± 2.8	2.4 ± 2.9	NS
Combined obstructive septal deformity and turbinate enlargement	3.8 ± 3.5	2.2 ± 2.6	<.05

NS, Not significant.

*P values comparing the presence (+) with the absence (-) of nasal obstructive endoscopic disorders by χ^2 -corrected (Yates) test.

REFERENCES

- E1. 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;63:8-160.
- E2. Navarro A, Valero A, Rosales MJ, Mullol J. Clinical use of oral antihistamines and intranasal corticosteroids in patients with allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21:363-9.
- E3. Montoro J, Del Cuervo A, Mullol J, Molina X, Bartra J, Davila I, et al. Validation of the modified allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) severity classification in allergic rhinitis children: the PEDRIAL study. *Allergy* 2012;67:1437-42.
- E4. Marino-Sanchez FS, Valls-Mateus M, Ruiz-Echevarria K, Alobid I, Cardenas-Escalante P, Jimenez-Feijoo R, et al. Nasal obstructive disorders induce medical treatment failure in paediatric persistent allergic rhinitis (The NODPAR Study). *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:176-84.
- E5. Friedman M, Tanyeri H, Lim J, Landsberg R, Caldarelli D. A safe, alternative technique for inferior turbinate reduction. *Laryngoscope* 1999;109:1834-7.
- E6. Parikh SR, Coronel M, Lee JJ, Brown SM. Validation of a new grading system for endoscopic examination of adenoid hypertrophy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:684-7.
- E7. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:1-298.
- E8. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344-9.

IV. Discussió

Discussió conjunta dels articles

La motivació inicial per a dur a terme els estudis que conformen aquesta tesis doctoral va ser la observació d'una gran quantitat de pacients pediàtrics amb rinitis al·lèrgica persistent derivats al Servei d'Otorinolaringologia Pediàtrica per manca de resposta al tractament mèdic habitual (corticoides intranasals, antihistamínics o antileucotriens) basat en les guies de pràctica clínica. Per aquesta raó, segons la resposta al tractament mèdic es van avaluar i comparar dos grups de pacients, els responedors i els no responedors al tractament mèdic.

En l'estudi NODPAR, primer vam estudiar les diferències entre els dos grups pel que fa als símptomes, les troballes a l'endoscòpia nasal (alteracions nasals obstructives) i les comorbiditats; en segon lloc, ens vam centrar en investigar la seva repercussió sobre la QdV; en tercer lloc, vam analitzar en detall l'impacte dels diferents tipus de DS; per finalment, estudiar l'afectació del sentit de l'olfacte, un símptoma rellevant en la RA però no definit entre els clàssics d'aquesta malaltia, per tal d'analitzar-ne la relació amb la mala resposta al tractament mèdic així com amb la gravetat i control de la RA.

1. Fracàs del tractament mèdic en la PER pediàtrica

En l'estudi NODPAR (Mariño-Sánchez, 2017 a), vam observar que el grup de pacients no responedors al tractament mèdic presentava una major prevalença d'obstrucció nasal bilateral en l'endoscòpia nasal, essent molt més alta la prevalença de DS i HC obstructives en aquest grup que en el dels responedors. Alhora, aquesta major freqüència de DS i HC així com les altes puntuacions en la classificació endoscòpica es trobaven fortament associades amb la refractarietat al tractament mèdic. En l'estudi NODPAR-QdV (Valls-Mateus, 2017) també es va observar que en el grup de no responedors l'afectació de QdV era significativament major que en el dels responedors. Pel que fa a la prevalença de la PER greu, també fou més alta en el grup no responedor que en el responedor.

Hom ha observat que la PER pot desencadenar l'alliberament de mediadors proinflamatoris nasals i sistèmics (Zicari, 2013) conduint a la inflamació subepitelial i a la fibrosi irreversible del cornet inferior (Berger, 2006). Atès que la congestió del cornet, igual que una dismòrfia septal obstructiva, disminueix significativament el pas de fàrmacs a la cavitat nasal (Dowley, 2001), això

podria explicar, almenys en part, perquè els pacients amb AON no responen adequadament al tractament mèdic.

Pel que fa a l'HA, en el nostre estudi tots els pacients amb HA obstructiva pertanyien al grup no responedor al tractament mèdic i, tot i que les diferències no van assolir significació estadística, es va observar una major prevalença d'HA en aquest grup de pacients, especialment en els nens. Diversos estudis (Demain, 1995; Bitar, 2009) han demostrat l'associació entre la HA i la obstrucció nasal en els nens. A més a més, la HA s'ha associat a una major gravetat i durada de la RA (Dogru, 2017). No obstant, cal ressaltar que la RA és menys freqüent en el grup d'edat entre els 7 i els 10 anys, en el que la incidència d'HA és major (Vogler, 2000). Tot plegat suggereix que la RA és un procés inflamatori persistent que podria derivar cap a una HA el que, a la vegada, contribuiria a una major resistència al tractament mèdic.

2. Qualitat de vida en nens i adolescents amb RA

D'acord amb estudis previs (Silva, 2009; Scadding, 2015), hem trobat un deteriorament clínicament rellevant de la qualitat de vida (QdV) en els pacients no responedors, corroborant la utilitat dels instruments de Juniper (1998 i 1994) per avaluar la QdV en pacients pediàtrics tractats. Publicacions prèvies (Meltzer, 1990; Kojima, 2013) han associat l'obstrucció nasal amb una pitjor QdV en adolescents i nens amb PER, però fins al moment, no hi ha estudis que s'hagin centrat en avaluar l'impacte de les AON en la qualitat de vida d'aquests pacients. El nostre estudi demostra que els pacients no responedors, tant adolescents com nens, tenen pitjors resultats en els qüestionaris de QdV en comparació amb els responedors. A més a més, el domini de *síntomes nasals* va ser el més afectat en la nostra població, presentant diferències significatives entre responedors i no responedors en ambdós grups d'edat. Els estudis de Juniper (1994 i 1998) en pacients pediàtrics amb RA ja van suggerir que els adolescents tenien dificultat amb les activitats de concentració i el treball escolar, així com una mica de malestar emocional. Per contra, els nens presentaven problemes pràctics amb major freqüència. Els seus resultats són comparables amb els nostres, encara que el nostre grup de nens també va presentar algunes limitacions en activitats habituals (p.e; passejar per un parc, fer esport, cantar).

Una altra troballa innovadora d'aquest estudi són les diferències de gènere en l'impacte de la PER sobre la QdV dels adolescents. A més, les pitjors puntuacions en QdV en el gènere femení en aquest grup d'edat donen suport a la consideració prèvia que les dones tenen més

probabilitats de presentar símptomes i donar una autoavaluació més pobre de la seva salut (Macintyre, 1996). Aquests resultats estan d'acord amb els trobats en alguns estudis en adults. Kalpaklıoğlu et al. (2008) van estudiar l'impacte de la RA i l'asma en la qualitat de vida, i el gènere femení va ser un determinant important del deteriorament de la QdV en ambdues malalties. Occasi et al. (2016) també van descriure diferències de gènere en la percepció subjectiva del flux nasal en pacients d'entre 6 i 14 anys d'edat. Les noies van estimar la seva permeabilitat nasal amb més precisió que els nois quan van comparar les puntuacions de l'escala NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation) i els resultats de rinomanometria. No obstant això, no s'ha establert en quin grau poden aquestes diferències atribuir-se a factors culturals, de comportament après o d'influències hormonals (Doty, 2009). La nostra cohort de nenes (<12 anys) va presentar pitjors puntuacions en el qüestionari de QdV (PRQLQ) que els nens en tots els dominis malgrat que aquestes diferències no van assolir la significació estadística, assenyalant l'adolescència com el període de la vida en què podrien aparèixer aquestes desigualtats de gènere en l'afectació de la QdV.

3. Desviació septal i hiperplàsia de cornets en la RA

Els resultats del NODPAR (Mariño-Sánchez, 2017 a) van revelar que el grup no responedor al tractament mèdic presentava una major prevalença de DS obstructiva (45,3% vs. 11,4%) i d'HC obstructiva (64,0% vs. 0%) que el grup responedor. Així mateix, els no responedors presentaven una pitjor obstrucció nasal i QdV.

Quan vam analitzar els tipus de desviació de l'envà nasal (Mariño-Sánchez, 2017 b), la freqüència de DS trobada en la nostra cohort va ser considerablement més alta que la prèviament publicada (30%) per a la població pediàtrica general (Subaric, 2002) i molt més a prop del 90% descrita en l'edat adulta (Mladina, 2008). No obstant, hem de destacar que la nostra mostra estava constituïda principalment per adolescents (70%) amb obstrucció nasal persistent i, per tant, no és comparable a la població general sana. En el grup no responedor al tractament mèdic, la prevalença de DS bilateral va ser significativament més alta que en el grup de pacients responedors. I al revés, la "no presència" de DS o les DS posteriors (menys obstructives) van ser més freqüents en el grup responedor. Com ja s'ha comentat en les principals troballes de l'estudi, la presència concomitant d'una DS bilateral i d'una HC greu té un efecte pitjor sobre la resposta al tractament mèdic, mentre que l'absència de DS i de HC s'associa amb una millora de la rinitis.

Diversos estudis apunten cap a un augment de les DS òssies relacionat amb l'edat, predominantment les DS anteriors com a conseqüència dels traumatismes, que en són la causa més freqüent (Subaric, 2002). En el nostre estudi, vam trobar una prevalença lleugerament més alta de DS en els adolescents que en els nens. En aquesta mateixa línia, hi havia una major freqüència de DS anterior i bilateral en adolescents no responedors en comparació amb els nens, estant això probablement lligat a un augment progressiu en el risc d'exposició a traumatismes al llarg de la infància (Liu, 2015), causant així una resposta reduïda al tractament mèdic. D'acord amb altres treballs (Min, 1995), trobem un lleuger predomini del gènere masculí en la prevalença de DS, probablement vinculat a una exposició més freqüent a lesions esportives i agressions en els homes que en les dones (Cabalag, 2014).

La porció anterior del septe nasal forma, conjuntament amb el marge caudal del cartílag lateral superior, el terra de l'obertura piriforme i el cap del cornet inferior, l'àrea de la vàlvula nasal, que és la porció més estreta de la fossa nasal. Així doncs, les deformitats de la zona de la vàlvula, com ara una DS anterior uni o bilateral, en un nas al·lèrgic, amb la mucosa dels cornets hiperplàsica i edematosa, poden perjudicar greument la dinàmica de flux aeri nasal (Cole, 2003). En el nostre estudi, utilitzant la classificació de Mladina (Mariño-Sánchez, 2017 b), demostrem que les DS anteriors unilaterals i bilaterals (tipus 4 i 6) estan fortament associades amb una mala resposta al tractament mèdic. És lògic pensar que aquestes alteracions anatòmiques impedirien la correcta distribució dels tractaments intranasals (Dowley, 2001), el que podria explicar en part perquè aquests pacients no són bons responedors al tractament mèdic. Ans al contrari, un envà nasal recte o amb una DS posterior sí que permetria una distribució adequada dels fàrmacs per tota la mucosa del cornet inferior, amb la consegüent disminució de la inflamació i la mida dels cornets, i per tant, la millora clínica després del tractament mèdic.

En el mateix sentit, ja s'ha comentat que la congestió dels cornets disminueix significativament la distribució dels fàrmacs per tota la cavitat nasal (Dowley, 2001). El cornet inferior és el punt de dipòsit inicial per als al·lèrgens i experimenta canvis dinàmics durant la cascada al·lèrgica que condueixen a la inflamació subepitelial i fibrosi (Berger, 2006), el que acaba ocasionant obstrucció nasal. Així doncs, la reducció dels cornets inferiors per intentar augmentar la permeabilitat nasal és un dels pilars del tractament quirúrgic de la RA. Una tècnica acurada i sempre amb l'objectiu de conservar al màxim la mucosa permeten maximitzar els resultats i millorar la QdV dels pacients (Chabbra, 2014).

Fins ara, només Kim et al. (2011) han avaluat l'efecte de la septoplàstia i la turbinoplàstia en la QdV dels pacients amb RA, descrivint una millora en les puntuacions de QdV en un grup d'adults i adolescents. Els autors esmenten la possible superposició de símptomes d'obstrucció nasal atribuïbles a la presència de DS, HC i RA; i per això opinen que l'obstrucció nasal no es pot imputar només a les AON o al component al·lèrgic. No obstant, els nostres resultats demostren que els adolescents amb DS obstructiva i HC obstructiva tenen pitjor QdV que els pacients sense AON, assenyalant al factor anatòmic com un determinant important de la QdV. En el grup dels nens no es van trobar diferències significatives en la QdV, tot i que la prevalença de AON va ser superior entre els no responedors. Això podria explicar-se per diferents factors: la menor mida de la mostra en el grup de nens, la menor incidència de DS (menys esdeveniments traumàtics), el curs de la "marxa al·lèrgica", on la RA empitjora amb l'edat, i, la infravaloració dels símptomes en aquesta edat (Occasi, 2016; Wahn, 2016). Pel que fa a la HC, alguns estudis han assenyalat una reducció significativa de l'obstrucció nasal i la millora la QdV (PRQLQ) després de la cirurgia de cornets en pacients pediàtrics amb RA (Kojima, 2013; Siméon, 2010). Els nostres resultats donen suport a aquestes troballes, ja que vam trobar una associació significativa entre HC i pitjor QdV. D'altra banda, el grup no responedor va presentar pitjors puntuacions en tots els dominis de QdV en comparació amb el grup responedor, fet que podria indicar que les AON poden afectar extensament la QdV dels nens i adolescents, i que no es limita només als símptomes nasals.

4. Impacte de les Alteracions Obstructives Nasals sobre l'olfacte i d'altres símptomes nasals

Els resultats dels nostres estudis van demostrar que tots els símptomes nasals (obstrucció nasal, estornuts, rinorrea anterior i posterior, prurit, hipòsmia i dolor facial), excepte l'epistaxi, presentaven una puntuació d'EVA significativament més alta (pitjor) en el grup no responedor i això es va associar amb el fracàs del tractament mèdic. Addicionalment, en l'estudi NODPAR-QdV (Valls-Mateus, 2017), vam trobar una forta correlació ($R > 0.5$, $p < 0.05$) entre els símptomes mesurats amb l'EVA i la puntuació global de QdV i tant en nens com adolescents.

L'obstrucció nasal va ser el símptoma més freqüent en el grup no responedor, el qual, com hem comentat, presentava una major freqüència d'AON. En canvi, en el grup responedor al tractament (amb menys freqüència d'AON), els esternuts van ser el símptoma predominant.

Adicionalment, tot i que el dolor o pressió facial i la hipòsmia no es consideren símptomes clàssics de la RA, ambdós van tenir puntuacions d'EVA superiors en el grup no responentor (Mariño-Sánchez, 2018). A més a més, aquests dos símptomes estaven relacionats amb el fracàs del tractament mèdic, malgrat l'eliminació de la rinosinusitis crònica com a factor de confusió. En diversos estudis fets en vida real amb pacients adults, l'EVA ha estat emprada per avaluar l'eficàcia (Klimek, 2015) i les deficiències (Bousquet PJ, 2009) dels tractaments. Ciprandi et al. (2010) van suggerir que l'avaluació per EVA i la *face rating scale* (FRS) es pot utilitzar en la pràctica clínica per quantificar l'obstrucció nasal en els nens, però no van investigar altres símptomes de la RA. Malgrat això, els nens sovint subestimen la seva obstrucció nasal donant-li una baixa puntuació (Occasi, 2016).

Estudiant els símptomes nasals mesurats mitjançant l'EVA, vàrem trobar una sèrie d'associacions entre les AON i els símptomes: DS obstructiva amb obstrucció nasal; HC obstructiva amb obstrucció nasal, rinorrea anterior i hipòsmia; i grau d'HC amb obstrucció nasal, esternuts, rinorrea anterior i hipòsmia. D'acord amb treballs previs en pacients pediàtrics no al·lèrgics (Isaac, 2015) o amb RA no tractada (Ameli, 2011), tots aquests resultats suggereixen que el diagnòstic diferencial de DS o HC per un otorinolaringòleg mitjançant l'endoscòpia nasal podria predir la percepció de l'obstrucció nasal tant en nens com en adolescents. A més a més, una HC greu podria predir la percepció de rinorrea, esternuts i hipòsmia. Per contra, no es va trobar cap associació entre la HA i els símptomes nasals, probablement perquè la majoria dels pacients eren adolescents i la prevalença d'HA és molt més baixa en aquest grup d'edat que en els nens petits.

Hi ha poques proves d'identificació d'olors per a ús clínic desenvolupades específicament per a nens. Atès que en el moment d'iniciar aquest estudi no s'havia validat cap prova d'olfacte pediàtrica a la població espanyola, en el nostre estudi vam utilitzar l'EVA per avaluar la pèrdua de l'olfacte en pacients pediàtrics amb PER, demostrant que hi ha una bona correlació amb la classificació de la gravetat de ARIA-m i amb la puntuació total de símptomes. A més a més, l'EVA s'ha comparat amb altres mesures de QdV en adults (18-75 anys), adolescents (12-17 anys) i nens (6-11 anys) en vida real, confirmant la bona correlació entre una puntuació d'EVA amb els símptomes de RA i les puntuacions de QdV de manera similar en els tres grups d'edat (Devillier, 2016). El nostre estudi va mostrar una correlació entre les puntuacions d'EVA dels símptomes nasals totals i de pèrdua de l'olfacte.

Hi ha diversos treballs en que s'ha demostrat una associació entre la rinitis al·lèrgica i una pèrdua d'olfacte moderada en adults (Guilemany, 2009; Stuck, 2015). Recentment això també ha estat corroborat en gairebé la meitat dels pacients pediàtrics no tractats (Langdon, 2016). La pèrdua de l'olfacte sembla estar relacionada amb una major durada i gravetat de la rinitis, probablement provocada per una etiologia mixta en la qual poden ser responsables dos factors principals: l'obstrucció nasal (dificultat de les partícules d'olor per arribar a l'epiteli olfatori) i la inflamació de la mucosa (estreta correlació entre la pèrdua de l'olfacte i una major concentració de marcadors inflamatoris nasals) (Guilemany, 2009). En aquest sentit, la millora de l'olfacte amb antihistamínics sembla estar més relacionada amb canvis antiinflamatoris que amb l'obstrucció nasal (Guilemany, 2012), recolzant la teoria que les AON podrien contribuir a la manca d'olfacte en els pacients amb PER tractats.

Tal i com s'explica a la quarta publicació inclosa en aquesta tesi doctoral (Mariño-Sánchez, 2018), la HC obstructiva, sola o combinada amb una DS obstructiva, però no la DS aïllada, es va associar amb una pitjor puntuació en l'EVA d'hipòsmia. Aquesta troballa suggereix que l'obstrucció nasal per causes anatòmiques no és l'únic mecanisme fisiopatològic responsable de la pèrdua olfactiva, sinó que la inflamació de la mucosa, expressada en l'endoscòpia nasal com a edema de cornets, també podria contribuir a augmentar la capa que els odorants necessiten creuar per unir-se als receptors olfactivs del neuroepiteli.

La hiperplàsia adenoïdal (HA) s'ha relacionat prèviament amb la pèrdua de l'olfacte, principalment de l'olfacte retronasal (Altundag, 2014). Malgrat això, el nostre estudi no va evidenciar una associació significativa entre la HA i la hipòsmia. És possible que aquests resultats puguin ser conseqüència de la reduïda mida de la mostra del grup infantil de 7-9 anys en què la hiperplàsia adeno-amigdalar sol ser més freqüent.

L'estudi OLFAPEDRIAL (Langdon, 2016) va emprar la classificació ARIA-m per mostrar que en nens amb RA no tractada, el sentit de l'olfacte es correlaciona amb la gravetat de la malaltia. Cal tenir en compte, però, que alguns pacients amb una causa ben coneguda d'hipòsmia o anosmia, com és la rinosinusitis crònica (Rombaux 2016), també van ser inclosos en aquesta cohort. En el nostre estudi, en canvi, es van excloure els pacients amb RSC, i vam observar que els pacients pediàtrics tractats amb PER greu presentaven una major freqüència i intensitat de pèrdua de l'olfacte en comparació amb els pacients moderats (Mariño-Sánchez, 2018).

5. Impacte de la gravetat de la RA (ARIA-m) sobre la resposta al tractament i la QdV

Els resultats de l'estudi NODPAR van revelar que la intensitat dels símptomes nasals era significativament major en els pacients tractats amb PER greu que en aquells amb PER moderada, i que la prevalença de PER greu era major en el grup no responent. En aquest mateix sentit, els pacients amb PER greu van mostrar una major freqüència i intensitat de pèrdua d'olfacte en comparació amb els pacients amb PER moderada, i la hipòsmia es va associar a la manca de millora després del tractament mèdic.

En relació a l'exploració nasal, el risc de tenir PER greu era més del doble en els pacients amb HC greu o en aquells amb obstrucció nasal bilateral a l'endoscòpia, el que indica que les AON poden empitjorar la gravetat de la RA i, per tant, la QdV d'aquests pacients. Posteriorment, aquestes troballes es van correlacionar amb unes pitjors puntuacions en els qüestionaris de QdV en els pacients amb PER greu. Aquesta descoberta està d'acord amb el fet que la classificació ARIA-m es basa en preguntes sobre la QdV. Per tant, la classificació ARIA-m descrita en nens no tractats amb PER i que descriu que els grups moderats i greus són dos fenotips de gravetat diferent, també es pot aplicar als pacients pediàtrics tractats així com en els adults (Valero, 2010).

6. Impacte de les Alteracions Obstructives Nasals sobre les comorbiditats de la RA

Quan a les comorbiditats, el mal control de l'asma s'ha associat amb un major risc de fracàs del tractament mèdic en pacients amb PER (Mariño-Sanchez, 2017 a). Cada vegada està més acceptat que la RA i l'asma, en lloc de ser considerades dues entitats diferents, són dues cares de la mateixa moneda lligades sota el concepte de la "via respiratòria única" (Stachler, 2015). En particular, hi ha estudis que afirmen que la RA té un impacte molt important en el control de l'asma (Ohta, 2011). Per tant, si la RA i l'asma estan vinculades, no hauria de sorprendre que el tractament de la RA millori els símptomes de l'asma. No obstant això, en el nostre estudi (Valls-Mateus, 2017) no vam trobar un impacte significatiu de la presència d'asma sobre la QdV. En canvi, tot i que els símptomes oculars no van ser un dels dominis més afectats en els qüestionaris de QdV estudiats, la presència de conjuntivitis com a comorbiditat sí que va empitjorar la qualitat de vida tant en nens com en adolescents. La implicació ocular associada a la RA, que sovint s'infradiagnostica, s'hauria de considerar un trastorn diferent amb la seva pròpia càrrega en els costos mèdics i d'afectació de la QdV del pacient (Bielory, 2010).

V. Conclusions

Conclusions

5. 1. Conclusions específiques

1. Hi ha una major freqüència d'alteracions obstructives nasals en els pacients pediàtrics amb rinitis al·lèrgica persistent que són refractaris al tractament mèdic.
2. La dismòrfia septal i la hiperplàsia de cornets són factors de risc independents associats a la manca de resposta al tractament mèdic de la rinitis al·lèrgica persistent en la població pediàtrica.
3. L'obstrucció nasal és el principal símptoma associat al fracàs del tractament mèdic.
4. La classificació ARIA-m és una eina vàlida per discriminar els pacients pediàtrics tractats amb rinitis al·lèrgica persistent greu i moderada, associant-se el fracàs del tractament mèdic amb una major gravetat de la rinitis al·lèrgica.
5. Els pacients pediàtrics amb rinitis al·lèrgica persistent que no responen al tractament mèdic presenten una pitjor qualitat de vida. A més a més, les noies adolescents (12-17 anys) presenten una pitjor qualitat de vida que els nois, però no hi ha diferències entre els nens i les nenes de 6 a 11 anys.
6. La presència d'una dismòrfia septal obstructiva o d'una hiperplàsia de cornets obstructiva empitjora la qualitat de vida en els adolescents amb rinitis al·lèrgica persistent, però no en els nens.
7. Hi ha una alta freqüència de dismòrfia septal bilateral i anterior unilateral en el grup de pacients no responedors al tractament mèdic, i la seva coexistència amb una hiperplàsia de cornets obstructiva augmenta en més de vint vegades el risc de no respondre al tractament mèdic habitual.
8. Els pacients amb dismòrfia septal bilateral presenten una rinitis al·lèrgica persistent més greu, essent concretament el tipus 4 de Mladina el que s'associa més a la rinitis al·lèrgica greu.
9. L'escala visual analògica és una bona eina per avaluar, d'una manera senzilla i ràpida, tant els símptomes nasals i la gravetat de la malaltia com la resposta al tractament mèdic en pacients pediàtrics amb rinitis al·lèrgica persistent.
10. La gravetat dels símptomes nasals per escala visual analògica es correlaciona directament amb una pitjor qualitat de vida dels pacients.

11. L'obstrucció nasal, mesurada per escala visual analògica, és pitjor en pacients amb dismòrfia septal anterior, sobretot bilateral, que amb dismòrfia septal posterior.
12. En pacients pediàtrics amb rinitis al·lèrgica persistent, una millor resposta al tractament mèdic de la rinitis s'associa a un major control de l'asma.
13. La gravetat de la rinitis al·lèrgica en pacients no responedors al tractament mèdic s'associa clarament a una pitjor qualitat de vida en els adolescents però no en els nens.
14. En pacients pediàtrics amb rinitis al·lèrgica persistent, la pèrdua d'olfacte és un marcador clínic important per identificar la malaltia greu i no controlada.
15. L'avaluació rutinària del sentit de l'olfacte en la pràctica clínica pot millorar el maneig de la rinitis al·lèrgica tant en nens com en adolescents.

5. 2. Conclusions generals

Les situacions relacionades amb rinitis al·lèrgica causen molèsties als pacients en molts àmbits, principalment símptomes nasals, problemes pràctics i limitacions de l'activitat diària. Aquestes queixes es redueixen dràsticament quan la malaltia està controlada adequadament amb el tractament mèdic, com ho il·lustren els resultats del grup responedor. No obstant això, una gran part dels pacients pediàtrics que no responen a la medicació per a la rinitis al·lèrgica, tenen un alt risc de tenir una alteració anatòmica obstructiva responsable, almenys en part, d'una major gravetat dels símptomes i d'una pitjor qualitat de vida.

Com a conclusió final, considerem doncs que cal incloure l'endoscòpia nasal, l'escala visual analògica de símptomes nasals, sobretot la pèrdua de l'olfacte, i la classificació de gravetat ARIA modificada tant en la pràctica clínica diària com en els futurs protocols d'estudi clínic de la rinitis al·lèrgica en pediatria així com en les guies nacionals i internacionals. Són eines senzilles, ràpides de fer i molt valuoses per al maneig dels pacients pediàtrics amb rinitis al·lèrgica ja que permeten donar un millor diagnòstic, avaluar la millor opció terapèutica (mèdica i/o quirúrgica) i, en conseqüència, millorar la seva qualitat de vida.

VI. Bibliografia

Bibliografía

1. Adil E, Goyal N, and Fedok FG. Corrective nasal surgery in the younger patient. *JAMA Facial Plast Surg* 2014; 16:176–182.
2. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009; 64:123-148.
3. Akguner M, Barutcu A, Karaca C. Adolescent growth patterns of the bony and cartilaginous framework of the nose: a cephalometric study. *Ann Plastic Surg* 1998; 41: 66-69.
4. Aksoy F, Yıldırım YS, Veyseller B, et al. Midterm outcomes of outfracture of the inferior turbinate. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143:579–584.
5. Alobid I, Benítez P, Cardelús S, et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope* 2014; 124:50-56.
6. Alobid I, Mullol M: Evaluación de la obstrucción nasal. A: Bartra J, Mullol J, Valero AL, editors. Fisiología nasal y fisiopatología de la obstrucción nasal. Barcelona: *MRA, creación y realización editorial, S. L*; 2011. p. 15-24.
7. Altundag A, Salihoglu M, Cayonu M, Tekeli H. Clinical assessment of olfactory functions in children who underwent adenotonsillectomy during pre- and post-operative period. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78: 1138-1142.
8. Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, Signori A, Ciprandi G. Adenoidal hypertrophy and allergic rhinitis: is there an inverse relationship? *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: e5-10.
9. Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, Signori A, Ciprandi G. Nasal endoscopy in children with suspected allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2011; 121:2055-2059.
10. Anderson K, Ritchie K, Chorney JM, Bezuhly M, Hong P. The impact of septoplasty on health-related quality of life in paediatric patients. *Clin Otolaryngol* 2016; 41:144-148.
11. Arganbright JM, Jensen EL, Mattingly J, Gao D, Chan KH. Utility of Inferior Turbinoplasty for the Treatment of Nasal Obstruction in Children: A 10-Year Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 141:901-904.
12. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368:733–743.
13. Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and non allergic rhinitis in Belgium. *Allergy* 2006; 61:693-698.
14. Badía L, Scadding GK, Mullol J: Epidemiología de la rinitis y la rinosinusitis. A: Mullol J, Montserrat JR, editors. Rinitis. Rinosinusitis. Poliposis nasal. Ponencia oficial de la SEORL y PCF 2005. Badalona: *EUROMEDICE Ediciones médicas para Almirall*; 2005. p. 175-182.
15. Badr DT, Gaffin JM, Phipatanakul W. Pediatric Rhinosinusitis. *Curr Treat Options Allergy* 2016; 3:268-281.
16. Bae J. S., Kim E.S., Jang Y.J. Treatment outcomes of pediatric rhinoplasty: the Asan medical center experience. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol* 2013; 77:1701-1710.

17. Baena-Cagnani CE, Canonica GW, Zaky Helal M, et al. The international survey on the management of allergic rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organ J* 2015; 8:10.
18. Baldacci S, Maio S, Cerrai S, Sarno G, Baiz N, Simoni M, Annesi-Maesano I, Viegi G; HEALS Study. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir Med* 2015; 109:1089-1104.
19. Ballardini N, Kull I, Lind T, et al. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12: data from the BAMSE birth cohort. *Allergy* 2012; 67:537-544.
20. Barnetson RS, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ* 2002; 324:1376-1379.
21. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004; 24:758-764.
22. Becker SS, Dobratz EJ, Stowell N, et al. Revision septoplasty: Review of sources of persistent nasal obstruction. *Am J Rhinol* 2008; 22:440-444.
23. Benninger MS. Rhinitis, sinusitis and their relationships to allergies. *Am J Rhinol* 1992; 6:37-43.
24. Berenguer J, de Juan M, Tomasello A, Pujol T: Diagnóstico por la imagen. Técnicas radiológicas. A: Mullol I Miret J, Monserrat I Gili JR, editors. Rinitis. Rinosinusitis. Poliposis nasal. Ponencia oficial de la SEORL y PCF 2005. Badalona: *EUROMEDICE Ediciones médicas para Almirall*; 2005. p. 403-414.
25. Berger G, Gass S, Ophir D. The histopathology of the hypertrophic inferior turbinate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:588-594.
26. Berger WE. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Paediatr Drugs* 2004; 6:233-250.
27. Bielory L. Allergic conjunctivitis and the impact of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10:122-134.
28. Bitar MA, Birjawi G, Youssef M, Fuleihan N. How frequent is adenoid obstruction? Impact on the diagnostic approach. *Pediatr Int* 2009; 51:478-483.
29. Bitar MA, Kanaan AA, Sinno S. Efficacy and safety of inferior turbinates coblation in children. *J Laryngol Otol* 2014; 128:48-54.
30. Blaiss P. Important aspects in management of allergic rhinitis: compliance, cost and quality of life. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24:231-238.
31. Blumstein GI, Tuft L. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis: its importance and value. *Am J Med Sci* 1957; 234:269-280.
32. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:182-188.
33. Bousquet J, Duchateau J, Pignat JC, Fayol C, Marquis P, Mariz S et al. Improvement of quality of life by treatment with cetirizine in patients with perennial allergic rhinitis as determined by a French version of the SF-36 questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:309-316.
34. 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; 108:147-334.
35. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN* and AllerGen**). *Allergy* 2008; 63:8-160.

36. Bousquet J, Bodez T, Gehano P, et al. Implementation of guidelines for allergic rhinitis in specialist practices. A randomized pragmatic controlled trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150:75–82.
37. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:1049-1062.
38. Bousquet J, Schünemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:67-74.
39. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, Daurès JP, Bousquet J. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1349-1354.
40. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003; 58:1235-1243.
41. Brook CD, Kuperstock JE, Rubin SJ, Ryan MW, Platt MP. The association of allergic sensitization with radiographic sinus opacification. *Am J Rhinol Allergy* 2017; 31:12-15.
42. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:950-958.
43. Bruno C, Sanchez Hidalgo C. Dislalias. A: Peña Casanova J. Manual de Logopedia. Barcelona: Masson. 2001.
44. Bunnag C, Pacharee P, Vipulakom P, Siriyananda C. A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy* 1983; 50:126-132.
45. Buyukertan M, Keklikoglu N, Kokten G. A morphometric consideration of nasal septal deviations by people with paranasal complaints; a computed tomography study. *Rhinology* 2003; 41:21-24.
46. Cabalag MS, Wasiak J, Andrew NE, Tang J, Kirby JC, Morgan DJ. Epidemiology and management of maxillofacial fractures in an Australian trauma centre. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014; 67:183-189.
47. Camelo-Nunes I, Sole D. Allergic rhinitis: indicators of quality of life. *J Bras Pneumol* 2010; 36:124-133.
48. Can IH, Ceylan Ka, Bayiz U, et al. Acoustic rhinometry in the objective evaluation of childhood septoplasties. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69:445-448.
49. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy* 1971; 29:631-634.
50. Castillo JA, Navarro A, Quirce S, et al. Prevalence and characteristics of rhinitis in adult asthmatic patients attending allergist, primary care and pulmonologist settings in Spain (AIR study). *Med Clin* 2011; 136:284-289.
51. Compadretti GC, Tasca I, Bonetti GA. Nasal airway measurements in children treated by rapid maxillary expansion. *Am J Rhinol* 2006 20:385-393.
52. Cervera Escario J, Del Castillo Martin F, Cómez Campderá JA, Gras Albert JR, Pérez Piñero B, Villafruela Sanz MA. Indicaciones de adenoidectomía y amigdalectomía: Documento de consenso de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial y la Asociación Española de Pediatría. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57:59-65.
53. Chen YL, Liu CM, Huang HM. Comparison of microdebrider-assisted inferior turbinoplasty and submucosal resection for children with hypertrophic inferior turbinates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71:921-927.

54. Cheng X, Sheng H, Ma R, et al. Allergic rhinitis and allergy are risk factors for otitis media with effusion: A meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017; 45:25-32.
55. Chhabra N, Houser SM. Surgery for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4:79–83.
56. Chiang TY, Yuan TH, Shie RH, Chen CF, Chan CC. Increased incidence of allergic rhinitis, bronchitis and asthma, in children living near a petrochemical complex with so2 pollution. *Environ Int* 2016; 96:1–7.
57. Chirico G, Beccagutti F. Nasal obstruction in neonates and infants. *Minerva Pediatr* 2010; 62:499-505.
58. Cingi C, Muluk NB, Ulusoy S, et al. Septoplasty in children. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30:42-47.
59. Colavita L, Miraglia del Giudice M, Stroschio G, et al. Allergic rhinitis and adenoid hypertrophy in children: is adenoidectomy always really useful? *J Biol Regul Homeost Agents* 2015; 29:58-63.
60. Cole P. Physiology of the nose and paranasal sinuses. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998; 16:25-54.
61. Cole P. The four components of the nasal valve. *Am J Rhinol* 2003; 17:107-110.
62. Cottle MH, Loring RM, Fischer GG, Gaynon IE. The maxilla-premaxilla approach to extensive nasal septum surgery. *AMA Arch Otolaryngol* 1958; 68:301-313.
63. D'Ascanio L, Lancione C, Pompa G, Rebuffini E, Mansi N, Manzini M. Craniofacial growth in children with nasal septum deviation: a cephalometric comparative study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74:1180-1183.
64. Del Cuvillo A, Santos V, Montoro J, et al. Allergic rhinitis severity can be assessed using a visual analogue scale in mild, moderate and severe. *Rhinology* 2017; 55:34-38.
65. Demain JG, Goetz DW. Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airway obstruction: reduction with aqueous nasal beclomethasone. *Pediatrics* 1995; 95:355-364.
66. Demoly P, Chiriac AM, Berge B, Rostin M. Reasons for prescribing second generation antihistamines to treat allergic rhinitis in real-life conditions and patient response. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10:29.
67. Demoly P, Aubier M, de Blay F, Wessel F, Clerson P, Maigret P. Evaluation of patients' expectations and benefits in the treatment of allergic rhinitis with a new tool: the patient benefit index—the benefica study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:8.
68. Devillier P, Bousquet PJ, Grassin-Delyle S, et al. Comparison of outcome measures in allergic rhinitis in children, adolescents and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:375-381.
69. Dishoeck HAE (van). The course of the inspired air. *Acta oto-laryngol* 1939; 27:414.
70. Dogru M, Evcimik MF, Calim OF. Does adenoid hypertrophy affect disease severity in children with allergic rhinitis? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274:209-213.
71. Doty RL, Cameron EL. Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiol Behav* 2009; 97:213-228.
72. Dowley AC, Homer JJ. The effect of inferior turbinate hypertrophy on nasal spray distribution to the middle meatus. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001; 26:488-490.
73. Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *J R Soc Med* 1984; 77:120-124.
74. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW, the ISAAC Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:10–16.

75. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngology--head and neck surgery. Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:687-691.
76. English G. Nasal polyposis. E G, editor. Philadelphia: *Harper and Row*; 1985.
77. Fabra JM (a), Gras JR, Montserrat JR, Kolańczak K, García J, De Juan J. Fisiología respiratoria nasal. Funciones y aerodinámica. A: Mulla I Miret J, Monserrar I Gili JR, editors. Rinitis. Rinosinusitis. Poliposis nasal. Ponencia oficial de la SEORL y PCF 2005. Badalona: *EUROMEDICE Ediciones médicas para Almirall*; 2005. p. 93-110.
78. Fabra JM (b), Montserrat JR, Gras JR, Kolańczak K, Pujol A, Viza I. Rinomanometría. A: Mulla I Miret J, Monserrar I Gili JR, editors. Rinitis. Rinosinusitis. Poliposis nasal. Ponencia oficial de la SEORL y PCF 2005. Badalona: *EUROMEDICE Ediciones médicas para Almirall*; 2005. p. 347-356.
79. Fabra JM. Fisiología de la respiración nasal. A: Abello P Trasema, editors. Otorrinolaringología. Barcelona: *Ed. Doyma*; 1992. p. 277-282.
80. Farrior RT, Connolly ME. Septorhinoplasty in children. *Otolaryngol Clin North Am* 1970; 3:345-364.
81. Fjermedal O, Saunte C, Pedersen S. Septoplasty and/or submucous resection? 5 years nasal septum operations. *J Laryngol Otol* 1988; 102:796-798.
82. Fokkens W, Braunstahl GJ, Mulla J. Rinitis y asma. A: Mulla I Miret J, Monserrar I Gili JR, editors. Rinitis. Rinosinusitis. Poliposis nasal. Ponencia oficial de la SEORL y PCF 2005. Badalona: *EUROMEDICE Ediciones médicas para Almirall*; 2005. p. 529-539.
83. Fokkens WJ, Lund VJ, Mulla J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012; 23:1-298.
84. Framer SE, Eccles R. Chronic inferior turbinate enlargement and the implications for surgical intervention. *Rhinology* 2006; 44:234-238.
85. Freng A, and Haye R. Experimental nasal septoplasty; influence on nasomaxillary development. A roentgen cephalometric study in growing domestic cats. *Acta Otolaryngol* 1989; 100:309-315.
86. Friedman M, Tanyeri H, Lim J, Landsberg R, Caldarelli D. A safe, alternative technique for inferior turbinate reduction. *Laryngoscope* 1999; 109:1834-1837.
87. Fromer LM, Blaiss MS, Jacob-Nara JA, Long RM, Mannion KM, Lauersen LA. Current Allergic Rhinitis Experiences Survey (CARES): consumers' awareness, attitudes and practices. *Allergy Asthma Pro* 2014; 35:307-315.
88. Funamura JL, Sykes JM. Pediatric septorhinoplasty. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2014; 22:503-508.
89. Gelincik A, Buyukozturk S, Aslan I, Aydin S, Ozseker F, Colakoglu B, Dal M. Allergic vs nonallergic rhinitis: which is more predisposing to chronic rhinosinusitis? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:18-22.
90. Gilbert JG, Segal S Jr. Growth of the nose and the septorhinoplastic problem in youth. *AMA Arch Otolaryngol* 1958; 68:673-682.
91. Gil-Carcedo LM, Gayoso MJ, Gil-Carcedo E, Vallejo LA: Mucosa nasosinusal. Histología y ultraestructura. A: Mulla I Miret J, Monserrar I Gili JR, editors. Rinitis. Rinosinusitis. Poliposis nasal. Ponencia oficial de la SEORL y PCF 2005. Badalona: *EUROMEDICE Ediciones médicas para Almirall*; 2005. p. 65-80.

92. Gnagi SH, Schraff SA. Nasal obstruction in newborns. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60:903-922.
93. Gray LP. Deviated nasal septum. Incidence and etiology. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1978; 87:3-20.
94. Grove R. Chronic hyperplastic sinusitis in allergic patients: a bacteriologic study of 200 operative cases. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 11:271-276.
95. Grymer L, Melsen B. The morphology of the nasal septum in identical twins. *Laryngoscope* 1989; 99:642-646.
96. Grymer L, Pallisgaard C, Melsen B. The nasal septum in relation to the development of the nasomaxillary complex: a study in identical twins. *Laryngoscope* 1991; 101:863-868.
97. Grymer L, Bosch C. The nasal septum and the development of midface. A longitudinal study of pair monozygotic twins. *Rhinology* 1997; 35:6-10.
98. Guilemany JM, Garcia-Pinero A, Alobid I, et al. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope* 2009; 119:233-238.
99. Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, et al. The loss of smell in persistent allergic rhinitis is improved by levocetirizine due to reduction of nasal inflammation but not nasal congestion (the CIRANO study). *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158:184-190.
100. Gunhan K, Unlu H, Yuceturk AV, Songu M. Intranasal steroids or radiofrequency turbinoplasty in persistent allergic rhinitis: effects on quality of life and objective parameters. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268:845-850.
101. Gupta A, Svider PF, Rayess H, et al. Pediatric rhinoplasty: A discussion of perioperative considerations and systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;92:11-16.
102. Guyuron B, Uzzo CD, Scull H. A practical classification of septonasal deviation and an effective guide to septal surgery. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104:2202-2212.
103. Harari D, Redlich M, Miri S, Hamud T, Gross M. The effect of mouth breathing versus nasal breathing on dentofacial and craniofacial development in orthodontic patients. *Laryngoscope* 2010; 120:2089-2093.
104. Harugop AS, Mudhol RS, Hajare PS, Nargund AI, Metgudmath VV, Chakrabarti S. Prevalence of Nasal Septal Deviation in New-borns and Its Precipitating Factors: A Cross-Sectional Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 64:248-251.
105. Healy GB. An approach to the nasal septum in children. *Laryngoscope* 96:1239-1242, 1986.
106. Hosemann W, Gode U, Wagner W. Epidemiology, pathophysiology of nasal polyposis, and spectrum of endonasal sinus surgery. *Am J Otolaryngol* 1994; 15:85-98.
107. Huizing EH. Septum surgery in children; indications, surgical technique and long-term results. *Rhinology* 1979; 17:91-100.
108. Hurst DS. The role of allergy in otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North Am* 2011; 44:637-654.
109. Hytönen ML, Bäck LJ, Malmivaara AV, et al. Radiofrequency thermal ablation for patients with nasal symptoms: a systematic review of effectiveness and complications. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266:1257-1266.
110. Ibañez MD, Valero AI, Montoro J, et al. Analysis of comorbidities and therapeutic approach for allergic rhinitis in a pediatric population in Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:678-684.

111. Isaac A, Major M, Witmans M, et al. Correlations between acoustic rhinometry, subjective symptoms, and endoscopic findings in symptomatic children with nasal obstruction. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 141:550-555.
112. Izquierdo-Domínguez A, Valero AL, Mulla J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13:142-151.
113. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012; 67:91–98.
114. Jáuregui I, Dávila I, Sastre J, et al. Validation of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification in a pediatric population: the PEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:388–392.
115. Jefferson Y. Mouth breathing: adverse effects on facial growth, health, academics, and behavior. *Gen Dent* 2010; 58:18-25.
116. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832-836.
117. Jones N. Allergic rhinitis: aetiology, predisposing and risk factors. *Rhinology* 2004; 42:49-56.
118. Jose J, Coatesworth AP. Inferior turbinate surgery for nasal obstruction in allergic rhinitis after failed medical treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8:CD005235.
119. Jugo B. Total septal reconstruction through decortication (external) approach in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113:173– 178.
120. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:77-83.
121. Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:413-423.
122. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:81-87.
123. Juniper EF, Howland WC, Roberts NB. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:163-170.
124. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:364-369.
125. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Development and validation of the mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:132-140.
126. Kalpaklıoğlu AF, Baççioğlu A. Evaluation of Quality of Life: Impact of Allergic Rhinitis on Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18:168-173.
127. Karatzanis AD, Fragiadakis G, Moshandrea J, et al. Septoplasty outcome in patients with and without allergic rhinitis. *Rhinology* 2009;47:444–449.
128. Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl* 1994; 515:26-28.
129. Kawalski H, and Spiewak P. How septum deformations in newborn occur. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 44:23–30.
130. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:35–39.

131. Keller JL, Kacker A. Choanal atresia, CHARGE association, and congenital nasal stenosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33:1343–1351.
132. Kern R. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy* 1993; 4:483.
133. Kim YH, Kim BJ, Bang KH, Hwang Y, Jang TY. Septoplasty improves life quality related to allergy in patients with septal deviation and allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 145:910–914.
134. Klimek L, Bachert C, Mösges R, Munzel U, Price D, Virchow JC, et al. Effectiveness of MP29-02 for the treatment of allergic rhinitis in real-life: results from a noninterventional study. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36:40-47.
135. Kojima Y, Tsuzuki K, Takebayashi H, Oka H, Sakagami M. Therapeutic Evaluation of Outpatient Submucosal Inferior Turbinate Surgery for Patients with Severe Allergic Rhinitis. *Allergol Int* 2013; 62:479–485.
136. Koltai PJ, Hoehn J, and Bailey M. The external rhinoplasty approach for rhinologic surgery in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118:401–405.
137. Krouse JH. The unified airway—conceptual framework. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41:257–266.
138. Lack G, Caulfield H, Penagos M. The link between otitis media with effusion and allergy: a potential role for intranasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:258–266.
139. Langdon C, Guilemany JM, Valls M, Alobid I, Bartra J, Davila I, et al. Allergic rhinitis causes loss of smell in children: The OLFAPEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:867-70.
140. Lee DC, Jin SG, Kim BY, et al. Does the Effect of Inferior Turbinate Outfracture Persist? *Plast Reconstr Surg* 2017; 139:386.
141. Lin HC, Lin PW, Friedman M, et al. Long-term results of radiofrequency turbinoplasty for allergic rhinitis refractory to medical therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136:892–895.
142. Liu C, Legocki AT, Mader NS, Scott AR. Nasal fractures in children and adolescents: Mechanisms of injury and efficacy of closed reduction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79:2238-2242.
143. López G. Adenoides y amígdalas. *Rev chil pediatr* 2001; 72:251-255.
144. Losee JE, Kirschner RE, Whitaker LA, Bartlett SP. Congenital nasal anomalies: a classification scheme. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113:676–689.
145. Macintyre S, Hunt K, Sweeting H. Gender differences in health: Are things really as simple as they seem? *Soc Sci Med* 1996; 42:617-624.
146. Manzi B, Sykes KJ, Wei JL. Sinonasal Quality of Life in Children After Outfracture of Inferior Turbinates and Submucous Inferior Turbinoplasty for Chronic Nasal Congestion. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143:452-457.
147. Mariño-Sánchez FS, Valls-Mateus M, Ruiz-Echevarría K, et al. Nasal Obstructive Disorders induce medical treatment failure in Pediatric Persistent Allergic Rhinitis (The NODPAR Study). *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28:176-184.
148. Mariño-Sánchez FS, Valls-Mateus M, Ruiz-Echevarría K, et al. Influence of Nasal Septum Deformity on Nasal Obstruction, Disease Severity and Medical Treatment Response among Children and Adolescents with Persistent Allergic Rhinitis. *Int J Ped Otolaryn* 2017; 95:145-154.

149. Matheson MC, Walters EH, Simpson JA, et al. Relevance of the hygiene hypothesis to early vs. late onset allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:370-378.
150. Mbarek C, Akrouf A, Khamassi K, et al. Recurrent upper respiratory tract infections in children and allergy. A cross-sectional study of 100 cases. *Tunis Med.* 2008; 86:3583-61.
151. Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, et al. Burden of allergic rhinitis: results from the Paediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:43-70.
152. Meltzer EO. The prevalence and medical and economic impact of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:805-828.
153. Méndez-Benegassi I, Vasallo V, Cenjor C. Anatomía y embriología de la nariz y senos paranasales. A: Scola Yurruti B, Ortega del Álamo P, editors. Libro virtual de formación ORL. SEORL. Sección II. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial; 2009. Recuperado de: <http://seorl.net/PDF/Nariz%20y%20senos%20paranasales/041%20-%20ANATOM%C3%8DA%20Y%20EMBRIOLOG%C3%8DA%20DE%20LA%20NARIZ%20Y%20SENOS%20PARANASALES.pdf>
154. Miller MJ, Martin RJ, Carlo WA, et al. Oral breathing in newborn infants. *J Pediatr* 1985; 107:465-469.
155. Min YG, Jung HW, Kim CS. Prevalence study of nasal septal deformities in Korea: results of a nation-wide survey. *Rhinology* 1995; 33:61-65.
156. Mladina R, Bastaic L. What do we know about septal deformities? *J Rhinol* 1997; 2:79-89.
157. Mladina R. The role of maxillary morphology in the development of pathological septal deformities. *Rhinology* 1987; 25:199-205.
158. Mladina R, Cujic E, Subarić M, Vuković K. Nasal septal deformities in ear, nose, and throat patients: An international study. *Am J Otolaryngol* 2008; 29:75-82.
159. Montoro J, Del Cuavillo A, Mullol J, et al. Validation of the modified allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) severity classification in allergic rhinitis children: the PEDRIAL study. *Allergy* 2012; 67:1437-1442.
160. Mori S, Fujieda S, Igarashi M, et al. Submucous turbinectomy decreases not only nasal stiffness but also sneezing and rhinorrhea in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:1542-1548.
161. Muñoz-Cano R, Valero AL: Rinometría acústica. A: Bartra J, Mullol J, Valero AL, editors. Fisiología nasal y fisiopatología de la obstrucción nasal. Barcelona: MRA, creación y realización editorial, S. L; 2011. p. 39-58.
162. Naclerio R, Blair C, Yu X, et al. Allergic rhinitis augments the response to a bacterial sinus infection in mice: a review of an animal model. *Am J Rhinol* 2006; 20:524-533.
163. Nathan RA (a), Meltzer EO, Derebery J, et al. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: findings from the burden of rhinitis in an America survey. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29:600-608.
164. Nathan RA (b). The pathophysiology, clinical impact, and management of nasal congestion in allergic rhinitis. *Clinical Ther* 2008; 30:573-586
165. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56:452-453.
166. Occasi F, Duse M, Vittori T, et al. Primary school children often underestimate their nasal obstruction. *Rhinology* 2016; 54:164-169.
167. Ogle OE, Weinstock RJ, Friedman E. Surgical Anatomy of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2012; 24:155-166.

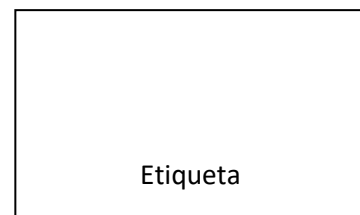
168. Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, et al. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy* 2011; 66:1287-1295.
169. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6:S22-S209.
170. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et. al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67:976-997.
171. Parikh SR, Coronel M, Lee JJ, Brown SM. Validation of a new grading system for endoscopic examination of adenoid hypertrophy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135:684-687.
172. Pau BC, Ng DK. Prevalence of otitis media with effusion in children with allergic rhinitis, a cross sectional study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 84:156-160.
173. Pepys J, Duveen GW. Negative skin tests in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1951 ;2:147-160.
174. Perkin MR, Bader T, Rudnicka AR, Strachan DP, Owen CG. Inter-Relationship between Rhinitis and Conjunctivitis in Allergic Rhinoconjunctivitis and Associated Risk Factors in Rural UK Children. *PLoS One* 2015; 24:10.
175. Plaza-Moral V. GEMA4.0. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol* 2015; 51:2–54.
176. Pinart M, Keller T, Reich A, et al. Sex-Related Allergic Rhinitis Prevalence Switch from Childhood to Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 172:224-235.
177. Pirsig W. Septal plasty in children: Influence on nasal growth. *Rhinology* 1977; 15:193–204.
178. Poublon RM, Verwoerd CD, Verwoerd-Verhoef HL. Anatomy of the upper lateral cartilages in the human newborn. *Rhinology* 1990; 28:41-45.
179. Proctor DF. The Upper Airways. Nasal physiologic and defense of the lungs. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:97-129.
180. Proetz AW. Applied physiology of the nose. 2nd Edition. ST Louis. MO: *Annals*, 1953.
181. Rajka G. Natural history and clinical manifestations of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy* 1986; 4:3-26.
182. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013; 68:1102-1116.
183. Roditi RE, Veling M, Shin JJ. Age: An effect modifier of the association between allergic rhinitis and Otitis media with effusion. *Laryngoscope* 2016; 126:1687-1692.
184. Rombaux P, Huart C, Levie P, Cingi C, Hummel T. Olfaction in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16:41.
185. Rontal M, Duritz G. Probocis lateralis: case report and embryologic analysis. *Laryngoscope* 1977; 87:996-1006.
186. Sadler TW. Head and neck. A: Langman's Medical Embryology. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, *Williams & Wilkins*; 2009. p. 265–291.
187. Salob SP, Atherton DJ. Prevalence of respiratory symptoms in children with atopic dermatitis attending pediatric dermatology clinics. *Pediatrics* 1993; 91:8-12.
188. Sánchez-López J, Bartra J. Rinomanometría anterior activa. A: Bartra J, Mullol J, Valero AL, editors. Fisiología nasal y fisiopatología de la obstrucción nasal. Barcelona: *MRA, creación y realización editorial, S. L*; 2011. p. 59-76.
189. Saulyte J, Ragueira C, Montes-Martínez A, Khudyakov P, Takkouche B. Active or Passive Exposure to Tobacco Smoking and Allergic Rhinitis, Allergic Dermatitis, and Food Allergy in

- Adults and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* 2014; 11;11:e1001611.
190. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989; 44:116-122.
 191. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child* 2015; 100:576–582.
 192. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152:197-206.
 193. Serrano C, Valero A, Fernández E. Rinitis Alérgica. Medidas profilácticas y de evitación alérgica. A: Mollol I Miret J, Monserrat I Gili JR, editors. Rinitis. Rinosinusitis. Poliposis nasal. Ponencia oficial de la SEORL y PCF 2005. Badalona: *EUROMEDICE Ediciones médicas para Almirall*; 2005. p. 869-880.
 194. Shaker M. New insights into the allergic march. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26:516-520.
 195. Silva CH, Silva TE, Morales NM, Fernandes KP, Pinto RM. Quality of life in children and adolescents with allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009; 75:642–649.
 196. Siméon R, Soufflet B, Souchal Delacour I. Coblation turbinate reduction in childhood allergic rhinitis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2010; 127:77-82.
 197. Soler R, de la Hoz B, Badia X, Mercadal J, Lozano R, Benavides A et al. Grupo Carino. Validación de la versión española del cuestionario de calidad de vida para pacientes con rinoconjuntivitis. *Rev Clin Esp* 2004; 204:131-138.
 198. Song SH, Wang XQ, Shen Y, Hong SL, Ke X. Association between PTPN22/CTLA-4 Gene Polymorphism and Allergic Rhinitis with Asthma in Children. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016; 15:413-419.
 199. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:17–21.
 200. Stachler RJ. Comorbidities of asthma and the unified airway. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5:17-22.
 201. Stoksted P, Gutierrez C. The nasal passage following rhinoplastic surgery. *J Laryngol Otol*. 1983;97: 49–54.
 202. Strachan DP, Ait-Khaled N, Foliaki S, Mallol J, Odhiambo J, Pearce N, Williams HC; ISAAC Phase Three Study Group. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45:126-36.
 203. Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1460-70.
 204. Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Ciencias básicas y materias afines. Rinología. Madrid: *Editorial Médica Panamericana*. 2007. p. 638.
 205. Subaric M, Mladina R. Nasal septum deformities in children and adolescents: a cross sectional study of children from Zagreb, Croatia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 63:41-48.
 206. Swarts JD, Bluestone CD. Eustachian tube function in older children and adults with persistent otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67:853–859.
 207. Tasca I, Compadretti GC. Nasal growth after pediatric septoplasty at long-term follow-up. *Am J Rhinol Allergy* 2011; 25:7–12.
 208. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996; 28; 334:835-840.

209. Ulanovski D, Barenboim E, Raveh E, Grossman A, Azaria B, Shpitzer T. Sinusitis in pilots of different aircraft types: is allergic rhinitis a predisposing factor? *Am J Rhinol Allergy* 2008; 22:122-124.
210. Valero A (a), Ferrer S, Sastre J, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 129:359-365.
211. Valero A (b), Alonso J, Antépara I, et al. Development and validation of a new Spanish instrument to measure health-related quality of life in patients with allergic rhinitis: The ESPRINT Questionnaire. *Val Health* 2007; 10:466-477.
212. Valero A, Ferrer M, Baró E, et al. Discrimination between moderate and severe disease may be used in patients with either treated or untreated allergic rhinitis. *Allergy* 2010; 65:1609-1613.
213. Valero A, Navarro AM, Del Cuavillo A, et al. SEAIC Rhinoconjunctivitis Committee & SEORL Rhinology, Allergy, and Skull Base Committee. Position paper on nasal obstruction: evaluation and treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018; 28:67-90.
214. Valls-Mateus M, Marino-Sanchez F, Ruiz-Echevarría K, et al. Nasal obstructive disorders impair health-related quality of life in adolescents with persistent allergic rhinitis: a real-life study. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28:438-445.
215. Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:1-9.
216. Van Cauwenberge P, Van Hoecke H, Bachert C, Mullol J. Rinitis alérgica. A: Mullol I Miret J, Monserrat I Gili JR, editors. Rinitis. Rinosinusitis. Poliposis nasal. Ponencia oficial de la SEORL y PCF 2005. Badalona: *EUROMEDICE Ediciones médicas para Almirall*; 2005. p. 93-110.
217. Van der Heijden P, Korsten-Meijer AG, van der Laan BF, et al. Nasal growth and maturation age in adolescents: A systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134:1288–1293.
218. Van Loosen J, Van Zanten GA, Howard CV, Verwoerd-Verhoef HL, Van Velzen D, Verwoerd CD. Growth characteristics of the human nasal septum. *Rhinology* 1996; 34:78-82.
219. Van Loosen J, Verwoerd-Verhoef HL, Verwoerd CD. The nasal septal cartilage in the newborn. *Rhinology* 1988; 26:161-165.
220. Veling MC. The role of allergy in pediatric rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 21:271-276.
221. Vetter U, Pirsig W, Helbing G, et al. Patterns of growth in human septal cartilage: A review of new approaches. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1984; 7:63–74.
222. Viza I, Pujol A, Montserrat i Gili JM. Capítulo 48. Patología del septum nasal. Septoplastia. Libro virtual de formación ORL. SEORL. Sección II. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial; 2009. Recuperado de: <http://seorl.net/PDF/Nariz%20y%20senos%20paranasales/048%20-%20PATOLOG%C3%8DA%20DEL%20SEPTUM%20NASAL.%20SEPTOPLASTIA.pdf>
223. Vogler RC, li FJ, Pilgram TK. Age-specific size of the normal adenoid pad on magnetic resonance imaging. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; 25:392–395.
224. Wahn U. Assessing rhinitis symptoms in children – a need for action. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:114-116.

225. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-483.
226. Wei JL. Chronic nasal dysfunction in children: Allergic rhinitis? Infectious? What to do if neither? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 23:491-498.
227. West JB. Respiratory Physiology - The Essentials. 2nd Edition. Baltimore: *Williams & Wilkins*; 1980.
228. Williams A, Pizzuto M, Brodsky L, Perry R. Supernumerary nostril: a rare congenital deformity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 44:161-167.
229. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4:93-103.
230. Wuthrich B, Schmid-Grendelmeier P. Natural course of AEDS. *Allergy* 2002; 57:267-268.
231. Yu X, Sperling A, Blair C, et al. Antigen stimulation of TH2 cells augments acute bacterial sinusitis in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:328-334.
232. Zankl A, Eberle L, Molinari L, and Schinzel A. Growth charts for nose length, nasal protrusion and philtrum length from birth to 97 years. *Am J Med Genet* 2002; 111:388-391.
233. Zicari AM, Indinnimeo L, De Castro G, Incorvaia C, Frati F, Dell'Albani I, et al. A survey on features of allergic rhinitis in children. *Curr Med Res Opin* 2013; 29:415-420.
234. Zielnik-Jurkiewicz B, Olszewska-Sosińska O. The nasal septum deformities in children and adolescents from Warsaw, Poland. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70:731-736.

VII. Annexos



SERVICIOS DE ALERGOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA

PROTOCOLO RINITIS ALÉRGICA INFANTIL HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Paciente N° (protocolo) _____

Fecha / / Edad Sexo: hombre / mujer

Fecha de Nacimiento / /

Nombre _____

Historia Clínica N° _____

Primera Visita

Visita Sucesiva

Visita post-IQ

PARTE I. EVALUACIÓN ALERGOLÓGICA Y PULMONAR

1. PROBLEMA PREDOMINANTE Asma Rinitis

2. OTRAS COMORBILIDADES

- OMAs de repetición Amigdalitis de repetición SAHOS
- Otitis media serosa Intolerancia a AINEs RSC
- Otras

.....
.....

3. CLASIFICACIÓN DEL ASMA

ACQ (Asthma Control Questionary) 7.....pts

- Control completo
- Bien controlado
- Parcialmente controlado
- Mal controlado

Table 1 Asthma control

Domain	Component	Level of control			
		Complete	Good	Partial	None
Impairment	Symptoms – daytime	None	≤ 2/week	>2/week	Continuous
	Symptoms – nighttime/awakenings	None	≤ 1/month	>1/month	Weekly
	Need for rescue medication	None	≤ 2/week	>2/week	Daily
	Limitation of activities	None	None	Some	Extreme
	Lung function – FEV1, PEF (predicted or personal best)	>80%	≥ 80%	60–80%	<60%
Risk	Exacerbations (per year)	0	1	2	>2
	Medication side effects	None		Variable	

Components of asthma control include current impairment (symptoms, need for rescue medication, limitation of activities, lung function in children >5 years) and future risk (exacerbations, medication side effects). Levels of control are indicative; the most severe impairment or risk defines the level.

4. TEST DE CALIDAD DE VIDA (ASMA)

Cuestionario de calidad de vida en Asma AQLQ..... pts

5. ESPIROMETRÍA

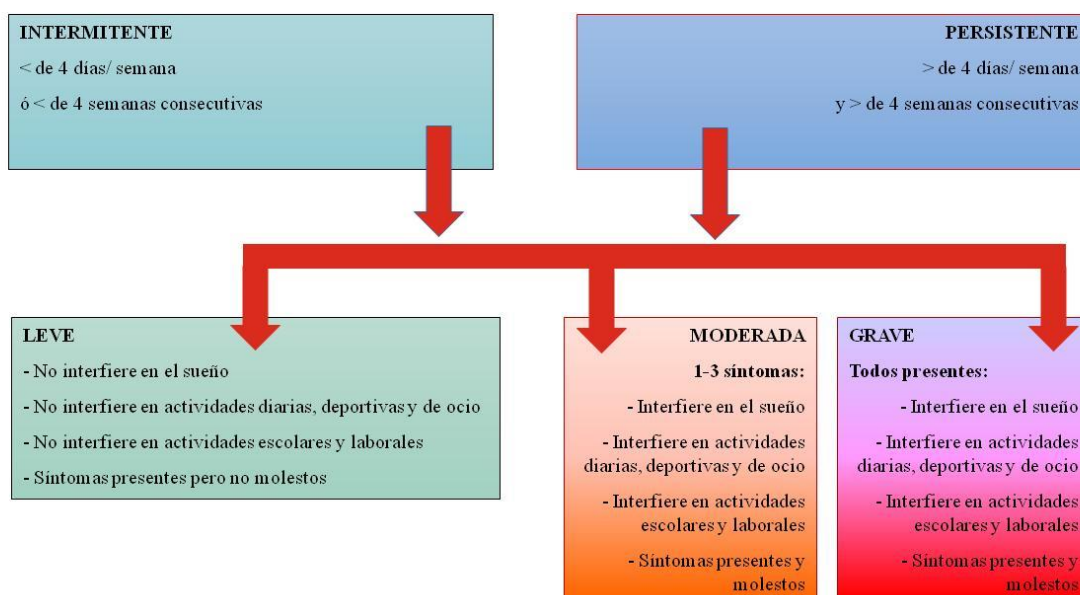
- VEF1
- Índice de Tiffeneau
- VEF25-75%

6. OXIDO NÍTRICO EXHALADO

- Bronquialppb
- Nasalppm

7. CLASIFICACIÓN DE RINITIS (VALERO ET AL. 2007)

- Leve Intermitente
- Leve Persistente
- Moderada Intermitente
- Moderada Persistente
- Grave Intermitente
- Grave Persistente



8. TEST DE PROVOCACIÓN NASAL

Bousquet:

SF..... ptos.
Concentración 1..... ptos.
Concentración 2..... ptos.
Concentración 3..... ptos.

9. PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS (PRICK TEST) Fecha:

.....

- Negativas Ácarosmm² Epiteliosmm² Alternariamm² Pólenes
....mm²
 Otros

Comentarios.....

10. IgE total

IgE Específica D. Pteronyssinus.....KuI/L
IgE Específica Alternaria.....KuI/L
IgE Específica _____.....KuI/L

11. INMUNOTERAPIA Fecha de inicio:

TIPO DE INMUNOTERAPIA: _____ (PONER OPCIONES CERRADAS)

PARTE II. EVALUACIÓN O.R.L.

1. SEMIOLOGIA NASAL:



	<i>no</i>	<i>máximo</i>
Dolor / presión facial	0	10
Obstrucción nasal	0	10
Moco nasal anterior	0	10
Moco nasal posterior	0	10
Estornudos	0	10
Picor nasal	0	10
	<i>nunca</i>	<i>extremadamente frecuente</i>
Sangrado nasal	0	10
	<i>olfato normal</i>	<i>pérdida total</i>
Pérdida del olfato	0	10

2. ENDOSCOPIA NASAL:

3.1. Mucosa Nasal [0=Normal, 1=Hiperémica, 2=Pálida]

3.2. Hiperplasia turbinal inferior (Friedman M):

DERECHA [0=no, 1=leve, 2=moderada no obliterante, 3=obliterante]

IZQUIERDA [0=no, 1=leve, 2=moderada no obliterante, 3=obliterante]

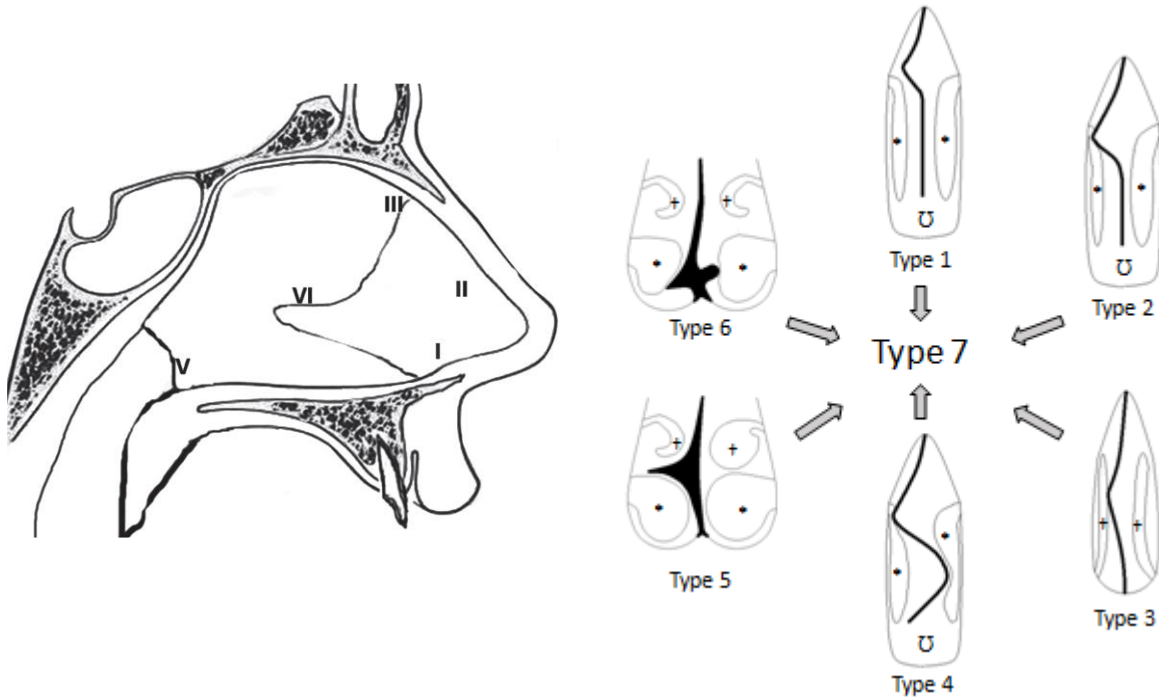
3.3. Dismorfia septal

DERECHA [0=No, 1=no obliterante, 2=obliterante]

Área de Cottle (I-V)

IZQUIERDA [0=No, 1=no obliterante, 2=obliterante]

Área de Cottle (I-V)



3.4. Pólipos Nasales (Lildholdt): D: 0 1 2 3 I: 0 1 2 3

3.5. Hiperplasia adenoidea (Parikh SR) 0 1 2 3 4

3.6. Laringitis posterior [0=No, 2=Si].....

3.7. Obstrucción nasal post-VC ^{no} _{máximo} 10

3.7. Comentarios:

3. HIPERPLASIA AMIGDALAR:

0 I II III IV

4. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

4.1. Olfatometría (Smell Wheel Test)

Detección puntos%

Identificación puntos%

4.2. TC de Senos Paranasales Fecha:

LundeMacKay score system (0-24)

Sistema sinusal	Izquierda	Derecha
Maxilar (0, 1, 2)		
Etmoides anterior (0, 1, 2)		
Etmoides posterior (0, 1, 2)		
Esfenoides (0, 1, 2)		
Frontal (0, 1, 2)		
Complejo ostiomeatal (sólo 0 ó 2)*		
Puntuación total		

0- sin anomalías; 1- ocupación parcial; 2- ocupación total

*0- sin obstrucción; 2- obstrucción

.....

.....

5. CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA

4.1. PRQLQ

4.2 AdolRQLQ

6. TRATAMIENTO PREVIO

- CC intranasales
- Anti- H1 orales
- Anti-H1 tópicos
- Antileucotrienos
- Cromonas tópicas
- Ipratropio tópico
- Vasoconstrictores
- Otros.....
-

7. Intervención quirúrgica propuesta Fecha / /

- Reducción de cornetes con radiofrecuencia (Quantum)
- Turbinoplastia con microdebridador
- Turbinectomía parcial
- Luxación lateral de cornete inferior (Outfracture)
- Septoplastia
- Adenoidectomía
- CENS
- Otra

8. Complicaciones post-IQ

- Epistaxis
- Costras nasales
- Sinequias
- Otras

.....

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS/AS CON RINOCONJUNTIVITIS (PRQLQ)

VERSIÓN ADMINISTRADA POR UN ENTREVISTADOR (INTERVIEWER-ADMINISTERED) SPANISH VERSION FOR SPAIN

© 2009
QOL TECHNOLOGIES Ltd.



Información adicional:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through
a grant from STALLERGENES S.A.
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior Translator: Marian Carbonell (Proyectos y
Traducciones)

© El Cuestionario de calidad de vida en niños/as con rinoconjuntivitis (PRQLQ) está protegido por derechos de autor y tiene todos los derechos reservados. Ninguna parte de este cuestionario puede ser vendida, modificada ni reproducida en ninguna forma sin la autorización expresa de Elizabeth Juniper en representación de QOL Technologies Limited.

JUNIO 2009

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS/AS DE 6-12 AÑOS CON RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA

EL CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS/AS CON RINOCONJUNTIVITIS HA SIDO PROBADO Y VALIDADO UTILIZANDO LAS PALABRAS Y EL FORMATO QUE SIGUE ES IMPORTANTE QUE LOS ENTREVISTADORES SE ATENGAN A LOS TÉRMINOS EXACTOS CUANDO SE DIRIJAN AL PACIENTE (LETRA REDONDA) Y QUE SIGAN LAS INSTRUCCIONES (LETRA CURSIVA). APARTARSE DE ESTOS TÉRMINOS E INSTRUCCIONES PUEDE AFECTAR A LA PRECISIÓN Y LA VALIDEZ DE ESTE CUESTIONARIO.

LOS PADRES NO DEBEN ESTAR PRESENTES MIENTRAS SE REALIZA LA ENTREVISTA. LO QUE SE DESEA EVALUAR SON LAS EXPERIENCIAS DEL NIÑO/A. HAY PADRES QUE PODRÍAN INTENTAR INFLUIR EN ESTA EVALUACIÓN, Y HAY NIÑOS/AS QUE PODRÍAN BUSCAR LA AYUDA DE SUS PADRES.

TRANQUILICE AL NIÑO/A DICIÉNDOLE QUE NO HAY NI RESPUESTAS QUE ESTÉN BIEN NI RESPUESTAS QUE ESTÉN MAL. NO TRATE DE EXPLICAR LAS PREGUNTAS A LOS NIÑOS/AS. SI LES RESULTAN DIFÍCILES, DÍGALES SENCILLAMENTE QUE LO HAGAN LO MEJOR QUE PUEDAN.

ASEGÚRESE DE QUE EL NIÑO/A COMPRENDE CUÁL ES EL PERIODO DE TIEMPO AL QUE SE REFIERE "DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS". SI HAY ALGUNA DUDA, PÍDALE A LOS PADRES QUE LE INDIQUEN ALGO QUE OCURRIÓ HACE 7 DÍAS (POR EJEMPLO, UN PARTIDO DE FÚTBOL), Y LUEGO PÍDALE AL NIÑO/A QUE PIENSE EN CÓMO SE HA ENCONTRADO DESDE ENTONCES.

MUÉSTRELE AL NIÑO/A LAS TARJETAS DE RESPUESTA AZUL Y VERDE, Y EXPLÍQUELE LAS OPCIONES QUE TIENE. EN EL CASO DE NIÑOS/AS QUE YA SABEN LEER, SUGERIMOS QUE LES PIDA QUE LEAN EN VOZ ALTA LAS DIFERENTES OPCIONES DE RESPUESTA. EN EL CASO DE NIÑOS/AS MÁS PEQUEÑOS/AS, LEA LAS RESPUESTAS CON ELLOS. ASEGÚRESE DE QUE EL NIÑO/A COMPRENDE EL CONCEPTO DE LOS DIFERENTES GRADOS, DESDE 0 (NO ME HA MOLESTADO NADA/NUNCA) HASTA 6 (ME HA MOLESTADO MUCHÍSIMO/SIEMPRE).

Ahora quiero que me digas cuánto te han molestado tus alergias de nariz y ojos durante los últimos 7 días. Yo te indicaré qué tarjeta debes utilizar. Escoge el número que mejor describa cuánto te han molestado tus alergias durante los últimos 7 días. *Asegúrese de que, cuando pregunta sobre las "alergias", el niño/a entiende que se refiere a sus síntomas de nariz y ojos.*

- N 1. ¿Cuánto te ha molestado tener la **NARIZ TAPADA, CONGESTIONADA** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]
- N 2. ¿Cuánto te han molestado los **ESTORNUDOS** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]
- N 3. ¿Cuánto te ha molestado que la **NARIZ TE GOTEE** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]
- N 4. ¿Cuánto te ha molestado el **PICOR DE NARIZ** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]
- E 5. ¿Cuánto te ha molestado el **PICOR DE OJOS** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]
- E 6. ¿Cuánto te ha molestado que **TE LLOREN LOS OJOS** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]
- E 7. ¿Cuánto te ha molestado tener los **OJOS HINCHADOS** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]
- E 8. ¿Cuánto te ha molestado tener **DOLOR EN LOS OJOS** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]
- P 9. ¿Cuánto te ha molestado **TENER QUE FROTARTE LOS OJOS Y LA NARIZ** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]
- P 10. ¿Cuánto te ha molestado **TENER QUE SONARTE LA NARIZ** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]
- P 11. ¿Cuánto te ha molestado **TENER QUE LLEVAR PAÑUELOS** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]

- P 12. ¿Cuánto te ha molestado **TENER QUE TOMAR MEDICINAS PARA TUS ALERGIAS** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]
- o 13. ¿Cuánto te ha molestado **TENER SED** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]
- o 14. ¿Cuánto te ha molestado **EL PICOR DE GARGANTA** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]
- o 15. ¿Cuánto te ha molestado tener **DOLOR DE CABEZA** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]
- A 16. ¿Cuánto te han molestado tus alergias para **JUGAR AL AIRE LIBRE** durante los últimos 7 días? [TARJETA AZUL]

Cambiar a la tarjeta VERDE

- o 17. ¿Cuántas veces tus alergias te han hecho sentir **CANSADO/A** durante los últimos 7 días? [TARJETA VERDE]
- o 18. ¿Cuántas veces tus alergias te han hecho sentir **MAL EN GENERAL** durante los últimos 7 días? [TARJETA VERDE]
- o 19. ¿Cuántas veces te has sentido **IRRITABLE** (de mal humor*) debido a tus alergias durante los últimos 7 días? (TARJETA VERDE)
(*utilizar únicamente si el niño/a no entiende la palabra "irritable")
- P 20. ¿Cuántas veces tus alergias te han hecho sentir **VERGÜENZA** durante los últimos 7 días? [TARJETA VERDE]
- A 21. ¿Cuántas veces tus alergias te han causado **DIFICULTAD PARA QUEDARTE DORMIDO/A** durante los últimos 7 días? [TARJETA VERDE]

- A 22. ¿Cuántas veces tus alergias te han **DESPERTADO DURANTE LA NOCHE** durante los últimos 7 días? [TARJETA VERDE]
- A 23. ¿Cuántas veces tus alergias te han causado **DIFICULTAD PARA PRESTAR ATENCIÓN** durante los últimos 7 días? [TARJETA VERDE]

CÓDIGO DE CAMPO

N	=	Síntomas de nariz
E	=	Síntomas de ojos
P	=	Problemas prácticos
O	=	Otros síntomas
A	=	Limitación de actividades

HOJA DE RESPUESTAS

NOMBRE: _____ NÚMERO: _____

DATOS:

1º: _____ 2º: _____

3º: _____ 4º: _____

PREGUNTAS

RESPUESTAS

	1º	2º	3º	4º
1. Nariz tapada / congestionada	_____	_____	_____	_____
2. Estomudos	_____	_____	_____	_____
3. Nariz que gotea	_____	_____	_____	_____
4. Picor de nariz	_____	_____	_____	_____
5. Picor de ojos	_____	_____	_____	_____
6. Que lloren los ojos	_____	_____	_____	_____
7. Ojos hinchados	_____	_____	_____	_____
8. Dolor en los ojos	_____	_____	_____	_____
9. Frotarse los ojos y la nariz	_____	_____	_____	_____
10. Sonarse la nariz	_____	_____	_____	_____
11. Llevar pañuelos	_____	_____	_____	_____
12. Tomar medicinas	_____	_____	_____	_____
13. Sed	_____	_____	_____	_____
14. Picor de garganta	_____	_____	_____	_____
15. Dolor de cabeza	_____	_____	_____	_____
16. Jugar al aire libre	_____	_____	_____	_____
17. Cansado/a	_____	_____	_____	_____
18. Mal en general	_____	_____	_____	_____
19. Irritable	_____	_____	_____	_____

PREGUNTAS

RESPUESTAS

	1°	2°	3°	4°
20. Vergüenza	_____	_____	_____	_____
21. Dificultad para quedarse dormido/a	_____	_____	_____	_____
22. Despertarse durante la noche	_____	_____	_____	_____
23. Prestar atención	_____	_____	_____	_____

OPCIONES DE RESPUESTA

TARJETA VERDE

6. SIEMPRE
5. CASI SIEMPRE
4. MUCHAS VECES
3. BASTANTES VECES
2. ALGUNAS VECES
1. CASI NUNCA
0. NUNCA

TARJETA AZUL

6. ME HA MOLESTADO MUCHÍSIMO
5. ME HA MOLESTADO MUCHO
4. ME HA MOLESTADO BASTANTE
3. ME HA MOLESTADO REGULAR
2. ME HA MOLESTADO POCO
1. NO ME HA MOLESTADO CASI NADA
0. NO ME HA MOLESTADO NADA

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN ADOLESCENTES CON RINOCONJUNTIVITIS (AdoIRQLQ)

AUTOCUMPLIMENTADO (SELF-ADMINISTERED) SPANISH VERSION FOR SPAIN

© 2009
QOL TECHNOLOGIES Ltd.



N.B. THE ORDER OF THE QUESTIONS
AND THE SCORING OF THE
RESPONSES HAS BEEN CHANGED
FROM THE ORIGINAL 1992 VERSION

Información adicional:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through
a grant from STALLERGENES S.A.
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior Translator: Marian Carbonell (Proyectos y
Traducciones)

© El Cuestionario de calidad de vida en adolescentes con rinoconjuntivitis (AdoIRQLQ) está protegido por derechos de autor y tiene todos los derechos reservados. Ninguna parte de este cuestionario puede ser vendida, modificada ni reproducida en ninguna forma sin la autorización expresa de Elizabeth Juniper en representación de QOL Technologies Limited.

JUNIO 2009

ACTIVIDADES

Nos gustaría que pensaras de qué forma te han molestado los síntomas de nariz/ojos. Estamos interesados en actividades que todavía haces, pero que se han visto limitadas por tus síntomas de nariz/ojos, ya sea porque las haces con menos frecuencia, o no tan bien, o porque las disfrutas menos. Han de ser actividades que haces frecuentemente y que son importantes en tu vida cotidiana. Han de ser también actividades que pienses seguir haciendo regularmente durante el estudio.

Aquí tienes una lista de actividades en las que algunas personas con síntomas de nariz/ojos se ven limitadas. Esperamos que te ayude a identificar las 3 actividades más importantes en las que te has visto limitado/a **por tus síntomas de nariz/ojos**.

1. IREN BICICLETA	16. BALONCESTO
2. LEER	17. IR DE PASEO
3. IR DE COMPRAS	18. PASEAR AL PERRO
4. HACER LAS TAREAS DEL HOGAR	19. IR DE EXCURSIÓN
5. ESTUDIAR	20. JUGAR CON ANIMALES DOMÉSTICOS
6. VER LA TELEVISIÓN	21. CONDUCIR UNA MOTO
7. USAR UN ORDENADOR	22. CANTAR
8. ACTIVIDADES AL AIRE LIBRE	23. HACER UNA VIDA SOCIAL NORMAL (SALIR, ETC...)
9. CORRER	24. BESAR O TENER RELACIONES ÍNTIMAS CON UNA PAREJA
10. HACER EJERCICIO	25. HABLAR
11. HOCKEY SOBRE HIERBA	26. COMER
12. FÚTBOL	27. MANUALIDADES Y HOBBIES
13. NADAR	28. VISITAR A AMIGOS O PARIENTES
14. TENIS	29. IR AL PARQUE
15. ATLETISMO	

Anota tus 3 actividades más importantes en la página siguiente.

ACTIVIDADES

Por favor, anota en las siguientes líneas tus 3 actividades más importantes y dinos hasta qué punto te han molestado tus **síntomas de nariz/ojos** para realizar cada actividad **durante los últimos 7 días**, marcando la casilla apropiada.

¿HASTA QUÉ PUNTO TE HAN MOLESTADO LOS SÍNTOMAS DE NARIZ/OJOS EN CADA UNA DE ESTAS ACTIVIDADES DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS?

	No me han molestado nada	Casi no me han molestado nada	Me han molestado poco	Me han molestado moderadamente	Me han molestado bastante	Me han molestado mucho	Me han molestado muchísimo	Actividad no realizada
	0	1	2	3	4	5	6	9
1. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PROBLEMAS PRÁCTICOS

¿HASTA QUÉ PUNTO TE HA MOLESTADO CADA UNO DE ESTOS PROBLEMAS DEBIDO A LOS SÍNTOMAS DE NARIZ/OJOS DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
	0	1	2	3	4	5	6
4. Tener que llevar siempre pañuelos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Tener que frotarse la nariz/los ojos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Tener que sonarse la nariz muchas veces	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. No dormir bien por la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. No poder hacer tus tareas escolares tan bien como de costumbre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SÍNTOMAS DISTINTOS A LOS DE NARIZ/OJOS

¿HASTA QUÉ PUNTO TE HA MOLESTADO CADA UNO DE ESTOS PROBLEMAS DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS, COMO CONSECUENCIA DE LOS SÍNTOMAS DE NARIZ/OJOS?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
	0	1	2	3	4	5	6
9. Cansancio / Agotamiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Sed	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Falta de concentración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Sentirse mal en general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Dolor de cabeza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SÍNTOMAS DE LA NARIZ

¿HASTA QUÉ PUNTO TE HA MOLESTADO CADA UNO DE ESTOS SÍNTOMAS DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
	0	1	2	3	4	5	6
14. Nariz tapada / congestionada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Mucosidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Estornudos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Picor de nariz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SÍNTOMAS DE LOS OJOS

¿HASTA QUÉ PUNTO TE HA MOLESTADO CADA UNO DE ESTOS SÍNTOMAS DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
	0	1	2	3	4	5	6
18. Pícor de ojos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Lagrimeo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ojos rojos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Ojos hinchados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EMOCIONAL

¿CON QUÉ FRECUENCIA TE HAN MOLESTADO LOS SIGUIENTES SENTIMIENTOS DEBIDO A LOS SÍNTOMAS DE NARIZ/OJOS DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS?

	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Bastantes veces	Muchas veces	Casi siempre	Siempre
	0	1	2	3	4	5	6
22. Irritabilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Inquietud	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Frustración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Disgusto o vergüenza por la reacción de los demás a tus síntomas de rinoconjuntivitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

