

Asma y enfermedades crónicas de la vía respiratoria superior

L. García-Marcos Álvarez^a y M. Götz^b

^aUnidad de Investigación, Cartagena, y Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

^bWilhelminenspital. Abt. f. Kinder-und Jugendheilkunde mit Infektionskrankheiten. Viena.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 567-572)

Existen suficientes pruebas de una conexión epidemiológica, etiológica y fisiopatológica entre la rinitis crónica, en la mayoría de los casos de etiología alérgica, y el asma, así como entre la sinusitis crónica, por lo general bacteriana, y esta misma enfermedad. La inflamación alérgica de la mucosa nasal podría favorecer el desarrollo de una sinusitis crónica propiamente dicha. De hecho, algunos autores piensan que debería hablarse de "rinosinusitis" puesto que se trata de la misma mucosa. Algunos estudios demuestran que el control terapéutico tanto de la rinitis como de la sinusitis crónicas produce una mejoría en la evolución del asma cuando ambas entidades clínicas se observan en el mismo enfermo, por lo que también existe una conexión terapéutica. Por otra parte, no existen pruebas suficientes de que la adenoidectomía y/o la amigdalectomía empeore la evolución del asma. En el tratamiento del niño asmático debe prestarse también atención a la vía superior y evaluar y tratar la enfermedad de esta zona, sabiendo que este control redundará en un beneficio del control de la propia asma.

Palabras clave:

Asma. Rinitis. Sinusitis. Vía respiratoria superior. Adenoidectomía. Amigdalectomía.

ASTHMA AND CHRONIC DISEASES OF THE UPPER RESPIRATORY AIRWAY

There is enough evidence of an epidemiological, etiological and physiopathological link between chronic rhinitis (usually allergic) and asthma, and also between chronic sinusitis (generally bacterial) and this disease. Allergic inflammation of nasal mucosa could favor the development of chronic sinusitis. Indeed, some authors believe that the term "rhinosinusitis" should be used as nasal and sinus mucosa are one and the same thing. Some studies have demonstrated that treatment of chronic rhinitis or chro-

nic sinusitis produces a benefit in the evolution of asthma when both diseases co-occur in the same patient, which suggests a therapeutic link. However, there is insufficient evidence that adenoidectomy and/or tonsillectomy worsen the evolution of asthma. When managing the asthmatic child, physicians should not forget to pay attention to the upper respiratory tract, evaluating and treating diseases in this area if necessary, as such therapeutic measures will also benefit asthma control.

Key words:

Asthma. Rhinitis. Sinusitis. Upper respiratory tract. Adenoidectomy. Tonsillectomy.

INTRODUCCIÓN

La coexistencia de alteraciones de las vías respiratorias superior e inferior es una situación común en pediatría, en la que utilizar términos como laringotraqueobronquitis es relativamente frecuente. Esta relación de la vía respiratoria superior con la inferior ocurre también en el asma, aunque, en ocasiones, la mayor expresividad de la vía inferior (tos, disnea, sibilancias) enmascare los síntomas de la vía respiratoria superior (rinorrea, estornudos, obstrucción). No es tampoco infrecuente que el pediatra se centre más en el asma, que suele controlarse mejor y con más rapidez, y preocupa más a los padres, y descuide la vía superior, que puede ser considerablemente más ingrata en la respuesta al tratamiento.

El contenido de esta revisión se centra fundamentalmente en la relación entre la rinitis crónica, la sinusitis y el asma, en las pruebas de su frecuente coexistencia y en los posibles beneficios del control de la vía respiratoria superior sobre la buena evolución de los síntomas de la vía respiratoria inferior.

Correspondencia: Dr. L. García-Marcos Álvarez.
Unidad de Investigación.
Pza. San Agustín, 3. 30201 Cartagena.
Correo electrónico: lgmarcos@um.es

Recibido en febrero de 2001.

Aceptado para su publicación en marzo de 2001.

RINITIS Y ASMA

Conexión epidemiológica

La existencia en el mismo individuo de rinitis crónica y asma es muy frecuente en la clínica, pero los datos epidemiológicos son relativamente escasos. La existencia de síntomas compatibles con rinitis alérgica y asma, a la vez en el último año, se produce en el 4% de los niños de 13-14 años y en el 2% de los de 6-7 años del International-Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) en España. De los datos de este estudio se desprende también que el 41% de niños con asma también tienen síntomas nasales a los 13-14 años, siendo este porcentaje del 31% a los 6-7 años.

Por otra parte, la falta de coexistencia actual de estas enfermedades, sobre todo a determinadas edades, no implica que no puedan producirse en un futuro a la vez. De hecho, en un clásico estudio de seguimiento (23 años) se describió una incidencia triple de asma en los individuos que previamente padecían rinitis (sin asma aparente) en relación con los que no tenían rinitis (10,5 frente a 3,6%)¹. Este mismo estudio demostró que la positividad de las pruebas alérgicas diagnosticadas por *prick test* era un factor de riesgo de desarrollar asma. Este factor también triplicó la incidencia de esta enfermedad. Un estudio prospectivo más reciente², sobre el comienzo del asma en 7.225 niños, encontró que la enfermedad atópica previa (rinitis alérgica o eccema) aumentó aproximadamente al doble el riesgo de padecimiento posterior de asma.

Conexión etiológica

Si se considera que la rinitis alérgica y el asma son parte de una situación común relacionada con la IgE y denominada por lo general condición atópica, no es de extrañar que exista una conexión etiológica. Ambas entidades nosológicas tienen una predisposición genética y pueden dispararse por los mismos desencadenantes alérgicos^{3,4}. Dejando aparte las sibilancias de la primera infancia, en muchos casos relacionadas con infecciones víricas, la mayoría de los casos de asma establecida en el niño pueden considerarse mediados por IgE⁵, independientemente de que muchas exacerbaciones puedan deberse a estas infecciones. También la rinitis crónica o estacional tiene casi siempre una etiología alérgica⁶.

La conexión alérgica de estas dos entidades queda puesta de manifiesto por algunos hechos:

1. La provocación bronquial con metacolina a personas con pruebas cutáneas positivas provoca la aparición de síntomas de asma en muchos casos^{7,8}.
2. La reactividad cutánea se relaciona mejor con la rinitis alérgica, aunque la elevación de la IgE se asocia a ambas enfermedades⁵.
3. Durante la estación polínica, los pacientes que sufren rinitis estacional pueden experimentar con alguna

frecuencia síntomas de asma^{9,10}, y en algunos estudios queda muy claro que el número de visitas por asma a urgencias se dispara los días de gran concentración de partículas de polen en la atmósfera^{11,12}.

4. Al menos en algunas zonas, los alérgenos intradomiciliarios, en especial los ácaros del polvo, facilitan exacerbaciones de asma^{3,4,13,14}.

Conexión fisiopatológica

El mecanismo por el que la inflamación alérgica de la vía superior provoca efectos en la vía inferior está bastante lejos de conocerse con exactitud. El puro paso de material inflamatorio (conteniendo también mediadores) que drenan desde la nasofaringe hacia la tráquea y los bronquios es una posibilidad, pero de difícil demostración. Algunos autores, en el lado contrario del espectro, se inclinan a involucrar determinadas vías nerviosas en este proceso, llegando a hablar de "reflejo nasofaríngeo-bronquial"^{15,16}. Por ejemplo, en un estudio de hace casi 20 años, se llegó a la conclusión de que en pacientes con rinitis perenne y asma, la provocación nasal con histamina producía broncospasmo en el 75% de ellos¹⁷. Otros estudios posteriores no han podido exponer esto tan claramente, aunque sí han arrojado nuevos datos sobre esta conexión.

Corren et al¹⁸ evaluaron 11 pacientes con rinitis y asma estacionales que habían presentado empeoramiento del asma relacionados con los episodios de exacerbación de la rinitis. Todos los pacientes tenían *prick test* positivo e hiperreactividad bronquial a la metacolina. En el momento del estudio los pacientes estaban asintomáticos y las pruebas se realizaron lejos de la estación polínica local. La interferencia por reactividad a los ácaros del polvo se minimizó debido a que la zona del estudio es muy seca y calurosa, por lo que la alergia a los ácaros no es un problema prevalente. Por medio de un determinado dispositivo que impide la entrada de alérgeno en la vía respiratoria inferior, se provocó a los pacientes con alérgeno o con placebo. La función pulmonar no se alteró cuando la provocación nasal se realizó con alérgeno en relación al placebo; sin embargo, la tolerancia a la metacolina fue significativamente menor cuando previamente se había realizado la provocación nasal con alérgeno. Es decir, aunque la reacción nasal local pueda no provocar directamente alteraciones de la función pulmonar, sí puede facilitar la hiperreactividad del bronquio, que, como consecuencia, sería más susceptible de sufrir un broncospasmo ante un estímulo más directo.

Además de estos complicados mecanismos, neuronales o no, el mero hecho de la obstrucción nasal, tan común tanto en la rinitis alérgica como en la infecciosa, provoca la respiración bucal, con la consiguiente entrada en la vía inferior de un aire menos caliente y húmedo. La respiración bucal facilita el broncospasmo, sobre todo durante el ejercicio. Además, cuando el paso de aire por

las fosas nasales está libre, la mucosa de éstas puede bloquear la entrada de aeroalergenos hacia la vía inferior; algo que no ocurriría con la respiración bucal¹⁹.

Conexión terapéutica

Existen estudios que ponen de manifiesto que el tratamiento de la rinitis alérgica, *per se*, provoca beneficios en el control del asma. En uno de ellos²⁰ se sometió a 18 pacientes adultos con una historia de rinitis alérgica y asma estacional, además de pruebas alérgicas positivas a *ragweed* e hiperreactividad a la metacolina, a un tratamiento de dipropionato de beclometasona nasal (336 µg/día) o placebo, durante toda la estación polínica. Los pacientes registraron los síntomas nasales y pulmonares, se recogió también un índice de bloqueo nasal y el registro de pico espiratorio máximo (PEF); por último, también se anotó la medicación suplementaria utilizada. La reactividad a la metacolina se midió antes del comienzo del tratamiento y 6 semanas después. No hubo beneficio del tratamiento tópico nasal en lo referente a síntomas pulmonares o a los valores del flujo espiratorio. Desde luego, los síntomas nasales fueron significativamente menores en el grupo activo. Lo más destacable es que la reactividad a la metacolina aumentó a lo largo de la estación en el grupo placebo, pero no en el grupo activo. Por lo tanto, el tratamiento con corticoides nasales tópicos puede prevenir el aumento de reactividad bronquial que se produce con la exposición al polen en los pacientes con rinitis alérgica y asma. Es muy probable que los últimos corticoides tópicos, como la fluticasona, tengan incluso un efecto mayor.

Otros investigadores llegaron a conclusiones parecidas un año después²¹. Un grupo de 21 pacientes de 7 a 17 años con rinitis y asma alérgica perenne, además de hiperreactividad a la metacolina, fue tratado con dipropionato de beclometasona (200 µg/día en cada fosa nasal) o placebo durante 4 semanas de forma cruzada. De nuevo, los síntomas nasales fueron menos frecuentes e intensos en el grupo de tratamiento activo, pero los valores de PEF no se alteraron. Sin embargo, durante el tratamiento con el corticoide nasal, la puntuación de los síntomas de asma fue menor, en especial durante la noche. Según sus autores, el tratamiento de la inflamación de la vía respiratoria superior mejora de forma indirecta los síntomas de asma y disminuye la hiperreactividad bronquial; de forma que ignorar esta inflamación puede conducir a resultados no del todo óptimos en el tratamiento del asma.

El uso de antihistamínicos también es útil en el tratamiento de los síntomas asmáticos, mejorando la situación de la vía respiratoria superior. Por ejemplo, el tratamiento con cetiricina (20 mg/día) utilizada en un grupo de 28 pacientes adultos con rinitis y asma moderado perenne, en un estudio paralelo, doble ciego y controlado por placebo²², mejoró los síntomas de asma de manera os-

tensible, llegando en algunos momentos de las 26 semanas de seguimiento a ser estadísticamente significativo. En otro estudio, paralelo, doble ciego y controlado por placebo, mucho más numeroso (193 pacientes adultos con rinitis y asma estacional), el tratamiento con loratadina (5 mg) y pseudoefedrina (120 mg) dos veces al día durante 6 semanas de la estación polínica, produjo una mejoría de la función pulmonar –tanto del PEF como del volumen máximo espirado en el primer segundo (FEV₁)– en el grupo tratado activamente. La puntuación del cuestionario de calidad de vida específico para el asma también mejoró en los pacientes tratados con la combinación loratadina/pseudoefedrina²³.

SINUSITIS Y ASMA

La sinusitis crónica no es más que la prolongación de los síntomas de sinusitis aguda (congestión nasal, rinorrea purulenta, goteo nasal posterior, dolor y tos) más allá de 3 semanas (8 para algunos autores). La relación entre sinusitis crónica y asma puede ser la misma que entre rinitis crónica y asma, si se considera, como hacen muchos otorrinolaringólogos, que la nasofaringe y los senos constituyen un continuo. De hecho, se trata del mismo tipo de epitelio que mantiene una buena conexión en condiciones de normalidad. Muchos autores, por lo tanto, hablan de rinosinusitis en vez de solo rinitis o sinusitis.

En cualquier caso, la relación entre sinusitis crónica y asma puede seguir el mismo patrón que con la rinitis crónica. Esta relación parece haber sido puesta de manifiesto ya por Galeno, que postuló que podría haber secreciones del cráneo que gotearan hacia las vías respiratorias inferiores²⁴.

Conexión epidemiológica

La relación epidemiológica entre sinusitis crónica y asma no ha sido tan extensamente estudiada como la de asma y rinitis. Estos estudios han ido sufriendo altibajos, y se iniciaron en la década de los años treinta cuando diversos autores señalaron la coincidencia entre ambas entidades nosológicas, llegando a describirse en alguna serie una prevalencia de hasta el 72% de sinusitis en pacientes con asma^{25,26}. Complementariamente, se informó de que el 12% de los pacientes con sinusitis crónica también padecían asma²⁷.

Los estudios epidemiológicos que relacionan estas dos enfermedades permanecieron en estado de hibernación hasta la década de los setenta, en los que ya se utilizó la radiografía simple para el diagnóstico de la sinusitis. Estos estudios ponen de manifiesto que entre el 31 y el 53% de los asmáticos tienen radiografías anormales de senos, y que esas anomalías son significativas (opacificación uni o bilateral, nivel hidroaéreo o ≥ 5 mm de engrosamiento de la mucosa) en un porcentaje que varía entre el 21 y el 31%²⁸⁻³¹.

Con la llegada de la tomografía computarizada (TC) también se han encontrado algunas relaciones epidemiológicas

entre ambas entidades clínicas. Por ejemplo, en 200 casos consecutivos de consulta por sinusitis crónica, posteriormente confirmada tomográficamente, a una clínica alérgica, 114 (57%) padecían asma³². Incluso en estudios que han utilizado el aspirado del seno como prueba definitiva para el diagnóstico –en este caso de sinusitis aguda–, se pone de relieve que el asma es más frecuente en los individuos con sinusitis maxilar aguda (4%) que en los controles sin esta enfermedad (0,9%). Si al diagnóstico de asma se une el de asma concomitante con rinitis, se mantienen los mismos parámetros, existiendo un 8% de casos de asma, con o sin rinitis, entre los afectados de sinusitis, mientras que sólo hay un 2% entre los no afectados.

Conexión etiológica

Aunque hay discusión sobre la existencia de una sinusitis puramente alérgica³³, no infecciosa, lo cierto es que en la mayoría de los aspirados de cuadros clínicos y radiológicos compatibles claramente con sinusitis se encuentran bacterias, por lo general aeróbicas. De hecho, en dos estudios en dos grupos distintos de niños asmáticos con signos claros de sinusitis, el aspirado fue positivo para bacterias en el 60 y en el 75%^{34,35}.

Por otra parte, hay datos que apuntan a que la sinusitis tiene tendencia a coexistir con la alergia. En el estudio mencionado anteriormente³² sobre 200 casos consecutivos de sinusitis crónica, se realizaron pruebas cutáneas de alergia a 157, y en el 75% de ellos fueron positivas. En otro estudio²⁹ se evaluaron de manera prospectiva 70 niños que fueron remitidos a una consulta de alergia por síntomas bronquiales y/o nasales. Todos ellos eran alérgicos y 37 de ellos (53%) tenían algún signo radiológico de sinusitis.

No puede descartarse, por lo tanto, que sobre una mucosa alérgica con tendencia a la inflamación eosinofílica, en una zona anatómica no muy bien ventilada, se vea favorecido el crecimiento bacteriano que produciría finalmente el cuadro auténtico de sinusitis crónica. De hecho, es lo que apuntan Shapiro et al³⁶ al encontrar 25 niños con IgE elevada y/o *prick test* positivo entre 61 casos con sinusitis crónica.

Conexión fisiopatológica

Los mecanismos por los que una sinusitis crónica exacerba o entorpece la buena evolución de una crisis asmática son los mismos que los que podrían producirse en el caso de la rinitis, ya que situaciones tales como el goteo nasal posterior, el reflejo nasobronquial –si existiera– o la obstrucción nasal, son comunes a ambas entidades. A estos mecanismos hay que añadir el postulado por Friedman et al³⁴ que sugieren que la sinusitis crónica podría reducir la función betaadrenérgica, ya que la respuesta a los broncodilatadores parece mejorar tras la resolución de la sinusitis. Sin embargo, ninguno de estos mecanismos está demasiado bien establecido.

Conexión terapéutica

Independientemente de cuál sea el mecanismo íntimo entre sinusitis y asma de evolución tórpida, lo cierto es que algunos estudios ponen de manifiesto que el control de la sinusitis en los pacientes asmáticos que la padecen mejora la evolución de los síntomas respiratorios inferiores. Por ejemplo, en un estudio de 48 niños (4-13 años) con asma de mala evolución durante los últimos 3 meses a pesar de tratamiento con broncodilatadores (y en 18 casos corticoides orales), que también tenían síntomas de sinusitis, el tratamiento de ésta con antibióticos permitió la retirada de los broncodilatadores en el 79% de los casos³⁷. Es de destacar también el hecho de que los síntomas de presentación de la sinusitis fueron, en estos niños, bastante menos específicos que en los adultos y no tan distintos de los de la propia asma (tos, mucosidad nasal, faringe hiperémica y otalgia). Otros estudios, si bien con un diseño mejorable, apuntan en la misma dirección^{38,39}.

Un estudio relativamente reciente⁴⁰ pone de manifiesto que la mejoría de la hiperreactividad bronquial tras el tratamiento médico (descongestivos nasales y antibióticos) de la sinusitis crónica se produce sólo en los niños asmáticos y no en aquellos que sólo padecen rinitis alérgica. Este estudio comparó la hiperreactividad bronquial a la metacolina en 6 grupos diferentes de niños antes y después de diversos tratamientos:

Grupo 1. Niños normales.

Grupo 2. Niños con rinitis alérgica sin sinusitis (antes y después de un tratamiento con instilación de suero salino).

Grupo 3. Niños con rinitis alérgica y opacificación de senos con normalización de los mismos tras el tratamiento farmacológico.

Grupo 4. Niños con rinitis alérgica y asma con senos normales antes y después del tratamiento con suero salino instilado.

Grupo 5. Niños con rinitis alérgica y asma con resolución de la opacificación de senos tras tratamiento farmacológico.

Grupo 6. Niños con rinitis alérgica y asma con opacificación de senos en los que no se produjo la aclaración de los senos tras el tratamiento farmacológico. De todos los grupos mencionados, sólo en los niños asmáticos en los que se solucionó la sinusitis se produjo un incremento de la tolerancia a la metacolina, indicando una disminución de la hiperreactividad bronquial.

El papel de los tratamientos tópicos antiinflamatorios, como la beclometasona o la fluticasona, no está bien establecido en estos casos. Sin embargo, si se considera el concepto de “rinosinusitis” mencionado anteriormente, entonces deberá plantearse si el uso de estos fármacos podría estar indicado en un triple sentido: tratar los síntomas de la rinitis, prevenir la hiperreactividad bronquial asociada a ella, y evitar la inflamación de la mucosa de

toda la vía superior, lo que podría dificultar la proliferación bacteriana y la consiguiente instauración de una sinusitis crónica propiamente dicha.

AMÍGDALAS, ADENOIDES Y ASMA

La relación entre el tejido linfoide de la faringe y el asma dista mucho de estar clara. Se ha estimado que el 50% de los pacientes otorrinolaringológicos tienen algún tipo de alergia⁴¹. Por otro lado, la IgE elevada se ha relacionado con la otitis media con derrame⁴² y con la sinusitis, pero el papel de la alergia en los procesos de las amígdalas y adenoides sigue siendo dudoso. En el pasado se afirmaba que la extracción de las anginas y adenoides en un niño con alergia nasal mal tratada podría seguirse de la aparición de síntomas de asma. Esta afirmación parece provenir de un trabajo del año 1952 en el que Clein describía que un considerable porcentaje de niños intervenidos tenía una mala evolución, y que esta mala evolución podría deberse a la presencia de alergia no diagnosticada⁴³. En 1972, Howard afirmó que la extracción de anginas y adenoides en niños con alergia nasal no tratada podría seguirse de la aparición de síntomas de asma⁴⁴. Sin embargo, la búsqueda exhaustiva en la bibliografía reciente que apoye esta afirmación ha sido infructuosa. Por el contrario, los escasos trabajos recientes que se plantean este problema indican lo contrario. Por ejemplo, en un estudio de 1994 en el que se siguió durante 1 año a niños intervenidos de amígdalas y adenoides se puso de manifiesto que aparecieron 6 nuevos casos de asma en ese período, lo que supuso una incidencia del 7%, que no se aparta de la de la población pediátrica general del área geográfica en donde se realizó el estudio (5-10%). Los autores de este trabajo, como consecuencia, recomiendan que se lleve a cabo la intervención de adenoides y amígdalas siempre que se reúnan los criterios para ella, con independencia de la presencia o no de enfermedades alérgicas⁴⁵.

Algo más recientemente, otro estudio confirma los anteriores hallazgos, e incluso invierte la relación amigdalectomía-asma. Saito et al⁴⁶ estudiaron a 25 niños asmáticos que habían sido intervenidos de amígdalas y adenoides a lo largo de 1 año después de la intervención. Veintidós (88%) pacientes mejoraron los síntomas y 15 de ellos (60%) fueron capaces de eliminar toda la medicación. En ningún caso el asma se agravó.

Desafortunadamente, no hay ningún estudio con el diseño adecuado para inclinar la balanza en uno u otro sentido, pero de acuerdo con las evidencias de que se dispone en la actualidad, lo más adecuado parece ser recomendar la intervención con independencia que el niño sea alérgico o asmático.

CONCLUSIÓN

La enfermedad crónica de la vía respiratoria superior se encuentra relacionada en muchos casos con el asma y es

muy probable que pueda exacerbarlo en determinadas circunstancias. Posiblemente no está indicada ninguna evaluación rutinaria de esta vía, aunque es muy importante vigilar la aparición o la coexistencia de una sintomatología indicativa que apunte enfermedades tales como rinitis alérgica o sinusitis crónica. Está claro que el tratamiento de las alteraciones que inciden en la vía respiratoria superior tiene un beneficio sobre el control del asma. Como consecuencia, y si se quiere controlar de forma adecuada, se debe estar atento para, en su caso, evaluar y tratar correctamente la enfermedad crónica de la vía respiratoria superior.

BIBLIOGRAFÍA

1. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1994; 15: 21-25.
2. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax* 1992; 47: 537-542.
3. Sporik R, Holgate ST, Platt-Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to house dust mite allergen (der p 1) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990; 323: 502-507.
4. Platts-Mills TAE, Chapman MD, Pollart S. Specific allergens evoking immune reactions in the lung: relationship to asthma. *Eur Respir J* 1991; 4 (Suppl 13): 68s-77s.
5. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-277.
6. Jones NS. Current concepts in the management of paediatric rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 1-9.
7. Clifford RD, Howell JB, Radford M, Holgate ST. Associations between respiratory symptoms, bronchial response to methacholine, and atopy in two age groups of school children. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1133-1139.
8. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikoa A, Nilsson S. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986; 41: 131-140.
9. Bruce CA, Norman PS, Rosenthal RR, Lichtenstein LM. The role of ragweed pollen in autumnal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 449-459.
10. Boulet LP, Cartier A, Thomson NC, Roberts RS, Dolovich J, Hargreave TE. Asthma and increases in non-allergic bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 399-406.
11. Reid MJ, Moss RB, Hsu YP, Kwasnicki JM, Coomerford TM, Nelson BL. Seasonal asthma in northern California: allergic causes and efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 590-600.
12. O'Hollaren MT, Yunginger JV, Of-ford KP, Sommers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324: 359-363.
13. Pollart SM, Chapman MD, Fiocco GP, Rose G, Platts-Mills TA. Epidemiology of acute asthma: IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 857-882.

14. Platts-Mills TAE, Ward GW, Sporik R, Gelber LE, Chapman MD, Heymann PN. Epidemiology of the relationship between exposure to indoor allergens and asthma. *Int Arch Appl Immunol* 1991; 94: 339-345.
15. Adinoff AD, Irvin CG. Upper respiratory tract disease and asthma. *Semin Respir Med* 1987; 8: 308-314.
16. Kaufman J, Chen J, Wright GW. The effect of trigeminal resection on reflex bronchoconstriction after nasal and nasopharyngeal irritation in man. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 768-769.
17. Yan K, Salome C. The response of the airways to nasal stimulation in asthmatics with rhinitis. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 105-108.
18. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 611-618.
19. Rachelefsky GS. National guidelines needed to manage rhinitis and prevent complications. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 296-305.
20. Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 250-256.
21. Watson WTA, Becker AB, Simons FER. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airways responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 97-101.
22. Aaronson DW. Evaluation of cetirizine in patients with allergic rhinitis and perennial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 440-446.
23. Corren J, Harris A, Aaronson D, Beaucher W, Berkowitz R, Bronsky E et al. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 781-788.
24. Corren J, Rachelefsky GS. Interrelationship between sinusitis and asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 1994; 14: 171-184.
25. Chobot R. The incidence of sinusitis in asthmatic children. *Am J Dis Child* 1930; 39: 257-259.
26. Weille FL. Studies in asthma: nose and throat in 500 cases of asthma. *N Engl J Med* 1936; 215: 235-238.
27. Bullen SS. Incidence of asthma in 400 cases of chronic sinusitis. *J Allergy* 1932; 4: 402-404.
28. Berman SZ, Mathison DA, Stecenson DD, Usselman JA, Shore S, Tan EM. Maxillary sinusitis and bronchial asthma: correlation of roentgenograms, cultures, and thermograms. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53: 311-317.
29. Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, Boris G, Gyepes MT, Shapiro MJ et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 310-314.
30. Schwartz HJ, Thompson JS, Sher TH, Ross RJ. Occult sinus abnormalities in the asthmatic patients. *Arch Intern Med* 1987; 147: 2194-2196.
31. Zimmerman B, Stringer D, Feanny S, Reisman J, Hak H, Rashed N et al. Prevalence of abnormalities found by sinus x-rays in childhood asthma: lack of relation to severity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 88: 268-273.
32. D. McNally PA, White MV, Kaliner MA. Sinusitis in an allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy and Asthma Proc* 1997; 18: 169-175.
33. Slavin RG, Leipzig JR, Goodgold HM. "Allergic sinusitis" revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 273-276.
34. Friedman R, Ackerman M, Wald E, Casselbrant M, Friday G, Fireman P. Asthma and bacterial sinusitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 185-189.
35. Goldenhersh MJ, Rachelefsky GS, Dudley J, Brill J, Katz RM, Rohr AS et al. The microbiology of chronic sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 1030-1039.
36. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics* 1991; 87: 311-316.
37. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984; 73: 526-529.
38. Businco L, Fiore L, Frediani T, Artudo A, Di Facio A, Bellioni P. Clinical and therapeutic aspects of sinusitis in children with bronchial asthma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1981; 3: 287-294.
39. Cummings NP, Wood RW, Lere JL. Effect of treatment of rhinitis/sinusitis on asthma: results of a double blind study. *Pediatr Res* 1983; 17: 373-376.
40. Oliveira CAA, Sole D, Naspitz CK, Rachelefsky GS. Improvement of bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children treated for concomitant sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 70-74.
41. Griffin JL, Ramadn HH, Adham RE. Prevalence of IgE mediated hypersensitivity in children with adenotonsillar disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 150-153.
42. McMahon JT, Calenoff E, Croft J, Barenholtz L, Weber LD. Chronic otitis media with effusion and allergy: modified RAST analysis of 119 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89: 427-431.
43. Clein NW. Influence of tonsillectomy and adenoidectomy on children with special reference to the allergic implications on respiratory symptoms. *Ann Allergy* 1952; 10: 568-573.
44. Howard WA. The tonsil and adenoid problem. En: Ferguson CF, Kendig EL, eds. *Pediatric Otolaryngology*. Philadelphia: WB Saunders, 1972: 1091-1094.
45. Griffin JL, Ramadan HH, Adham RE. Prevalence of IgE-mediated hypersensitivity in children with adenotonsillar disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 150-153.
46. Saito H, Asakura K, Hata M, Kataura A, Morimoto K. Does adenotonsillectomy affect the course of bronchial asthma and nasal allergy? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; Suppl 523: 212-215.