



Rinitis alérgica. Enfermedades coexistentes y complicaciones. Revisión y análisis

José Antonio Sacre Hazouri*

RESUMEN

La rinitis alérgica afecta al 25% de nuestra población y está relacionada con otros padecimientos coexistentes que producen gran morbilidad y complicaciones importantes; además, disminuye la calidad de vida de los niños, adolescentes y adultos. La rinitis alérgica debe ser considerada y tratada como parte de un proceso inflamatorio sistémico, con especial atención en sus complicaciones y padecimientos coexistentes, que muchas veces son los que ocasionan que el paciente busque ayuda profesional, como: asma, otitis media crónica con derrame, sinusitis, hipertrofia linfoide (adenoides y amígdalas) con consecuentes apneas obstructivas al dormir, sueño fragmentado, efectos en la conducta y en el aprendizaje. El asma puede confundirse con síntomas de tos causados por rinitis y goteo retrorinal. Esto provoca un diagnóstico equivocado de asma que conlleva a tratamientos innecesarios. Hay que estar atentos a la tos como manifestación de rinitis o sinusitis, cuando sea secundaria al goteo retrorinal que se produce, y tratarla en forma específica. La rinitis parece tener participación causal en el asma y no sólo es responsable de exacerbaciones de asma, también participa en su patogénesis. El síndrome de goteo retrorinal con inflamación nasofaríngea condiciona otras complicaciones. La sinusitis es frecuentemente una extensión de la rinitis y es uno de los diagnósticos que más se omiten, especialmente en niños. La exposición alérgica en la nasofaringe con liberación de histamina y otros mediadores puede causar inflamación y obstrucción del tubo faringo-ótico (trompa de Eustaquio) y producir tubaritis y otitis media con derrame. Debido a que la rinitis es parte de un proceso inflamatorio sistémico deberá ser abordada en forma coordinada y no fragmentada, sin limitarla a un simple padecimiento nasal. Existen otras manifestaciones agregadas, como la infección recurrente de la vía respiratoria superior y otras enfermedades frecuentemente relacionadas en la faringe y la laringe. **Palabras clave:** rinitis alérgica, enfermedades concomitantes, complicaciones.

ABSTRACT

Allergic rhinitis (AR) is rarely found in isolation and needs to be considered in the context of systemic allergic disease associated with numerous comorbid disorders, including asthma, chronic middle ear effusions, sinusitis, and lymphoid hypertrophy with obstructive sleep apnea, disordered sleep, and consequent behavioral and educational effects. The coexistence of allergic rhinitis and asthma is complex. First, the diagnosis of asthma may be confused by symptoms of cough caused by rhinitis and postnasal drip. This may lead to either inaccurate diagnosis of asthma or inappropriate assessment of asthma severity with over treatment of the patient. The term "cough variant rhinitis" is therefore proposed to describe rhinitis that manifest itself primarily as cough that results from postnasal drip. Allergic rhinitis, however, has also a causal role in asthma; it appears both to be responsible for exacerbating asthma and to have a role in its pathogenesis. Postnasal drip with nasopharyngeal inflammation leads to a number of other conditions. Thus sinusitis is a frequent extension of rhinitis and is one of the most frequently missed diagnoses. Allergen exposure in the nasopharynx with release of histamine and other mediators can cause Eustachian tube obstruction possibly leading to middle ear effusions. Chronic allergic inflammation of the upper airway causes lymphoid hypertrophy with prominence of adenoidal and tonsillar tissue. This may be associated with poor appetite, poor growth, obstructive sleep apnea, mouth breathing, pharyngeal irritation and dental abnormalities. Allergic rhinitis is therefore part of a spectrum of allergic disorders that can profoundly affect the well being and quality of life of a child. Prospective cohort studies are required to assess the disease burden caused by allergic rhinitis in childhood, its consequences due to delay in diagnosis and treatment, and to further assess the potential educational impairment that may result. Because allergic rhinitis is part of a systemic disease process, its diagnosis and management require a coordinated approach by the specialist in allergy-immunology-rhinology rather than a fragmented, organ based approach. There are other clinical presentations such as recurrent infections of the upper respiratory tract, as well as pharyngeal and laryngeal disorders.

Key words: allergic rhinitis, coexistent diseases, complications.

La rinitis alérgica es un problema de salud que afecta aproximadamente al 20% de la población. Es relativamente fácil de reconocer en adultos; sin embargo, en niños tiene muchos síntomas (cuadro 1).¹

La manifestación clínica varía dependiendo de la duración de la exposición a los alérgenos (persistente *vs* intermitente o episódica), edad del niño y grado de afectación.

Los síntomas reconocidos con más facilidad en adultos son: prurito nasal, rinorrea y estornudos. Estos síntomas son característicos de la fase temprana, producidos principalmente por la histamina; pueden ser menos obvios en los niños, quienes están crónicamente expuestos a los alérgenos. A diferencia de los adultos, los niños pequeños raramente se quejan de congestión u obstrucción nasal.

No obstante, una manifestación común de la rinitis alérgica en niños es la faringitis recurrente, las infecciones de la vía aérea superior, frecuentemente el diagnóstico de rinitis alérgica se pasa por alto y estos padecimientos se tratan de manera inapropiada con múltiples dosis de antibióticos. Es excepcional que el niño se envíe con el especialista para evaluación inmunológica que descarte inmunodeficiencia.

Los niños con rinitis alérgica crónica suelen tener lenguaje hipernasal, fatiga, disminución de apetito y crecimiento pobre. La detención en su desarrollo o la ganancia inadecuada de peso resultan de infecciones crónicas y afecciones inflamatorias, como la sinusitis, que frecuentemente coexisten con rinitis alérgica. Está demostrada la disminución en el crecimiento en niños con rinitis alérgica e hipertrofia amigdalina, con ausencia de sinusitis.²⁻⁴¹

* FAAAAI. Inmunólogo, alergólogo y pediatra del Instituto Privado de Alergia, Inmunología y Vías Respiratorias (INPAIR) de Córdoba, Veracruz, México. Profesor de postgrado en Pediatría, Inmunología-Alergia y Neumología de la Universidad Veracruzana.

Correspondencia: Dr. José Antonio Sacre Hazouri. Avenida 9 número 1808, esquina calle 20, colonia San José, Córdoba, Veracruz, CP 94560, México. E-mail: sacre_1@hotmail.com
Recibido: julio, 2005. Aceptado: septiembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Otro de los síntomas relevantes de la rinitis alérgica en los niños y adultos es la tos crónica. Ésta y la sinusitis son resultado del goteo retrorrenal y la irritación de la faringe y laringe.

La rinitis alérgica es una manifestación órgano-específica de la enfermedad alérgica. Como tal, coexiste con otras afecciones con base inmunoalérgica. Por lo tanto, rara vez se encuentra como manifestación única. De 69 niños con rinitis alérgica estacional por polen de pasto, que se atendieron en la clínica de alergia en el Saint Mary's Hospital en Londres, Inglaterra, 80% tuvieron faringitis, 70% conjuntivitis, 40% asma estacional, y 37% eccema estacional.⁴¹ El reconocimiento reciente de estas enfermedades despertó el interés y el debate al cuestionar si el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno pueden disminuir y prevenir su aparición y complicaciones.

En este artículo se discute la relación entre rinitis alérgica y otras enfermedades coexistentes, como: asma, sinusitis, otitis media con derrame con o sin pérdida de audición, disminución del olfato y gusto, hipertrofia linfóide, apnea obstructiva del sueño y problemas del sueño (cuadro 2 y figura 1).

ENFERMEDADES COEXISTENTES

Asma

La rinitis alérgica puede coexistir con asma y confundir el diagnóstico de ésta y exacerbarla. La rinitis puede ser causa de asma.

La relación entre rinitis alérgica y asma es compleja porque comparten síntomas. La rinitis alérgica y la sinusitis producen goteo retrorrenal con tos secundaria, particularmente durante la noche. En las dos décadas anteriores comprendimos la importancia de la tos nocturna en el asma no controlada adecuadamente. Hannaway y Hopper³ describieron a 32 niños con asma, que como único síntoma tenían tos crónica, sin sibilancias, y mejoraron después del uso de broncodilatadores.

El reconocimiento de la importancia de la tos en niños con asma disminuyó nuestra habilidad para detectar rinitis o sinusitis.

En un estudio comunitario reciente, Faniran y sus colaboradores³ identificaron a niños con tos persistente y concluyeron que eran diferentes de los que tenían

Cuadro 1. Rinitis alérgica intermitente y persistente. Manifestaciones clínicas

1. Comezón en la nariz, los oídos, el paladar o la garganta.
2. Durante la estación polínica, mayor número de episodios de estornudos provocados por estímulos no específicos, tales como polvo y otros.
3. Rinorrea clara e hialina delgada que puede ser profusa y continua.
4. Irritación de la piel que recubre la región nasal inferior y externa, alrededor de las narinas y el labio superior debido a la descarga nasal/rinorrea excesiva.
5. Congestión u obstrucción nasal que se incrementa con el progreso de la estación polínica (puede ser el único síntoma en los niños).
6. Congestión/bloqueo/obstrucción del drenaje de los senos paranasales o trompa de Eustaquio que causa cefalea sinusal u otalgias.
7. Empeoramiento de los síntomas de asma.
8. Empeoramiento de los síntomas al levantarse por la mañana, aun cuando la exposición al polen haya ocurrido el día anterior.
9. Alteraciones en la audición, olfato o gusto.
10. Respiración oral.
11. Garganta seca, irritada o con dolor (faringitis crónica).
12. Ronquidos nocturnos con o sin hipopneas y disfunción del sueño.
13. Goteo retrorrenal crónico.
14. Tos crónica o no productiva.
15. Aclaramiento continuo de garganta (carraspera).
16. Cefaleas frontales.
17. Disfunción de la trompa de Eustaquio (tubo faringo-ótico).
18. Alteraciones en el sueño, con o sin fatiga durante el día.

tos equivalente al asma; sugirieron que era un término erróneo para la mayoría de los niños en la comunidad con tos persistente. Una proporción significativa de estos niños recibieron diagnóstico de rinitis alérgica en los 12 meses previos, pero los autores no sugirieron que en ellos la rinitis alérgica y el goteo retrorrenal pudieran ser la causa de la tos persistente.

Cuadro 2. Rinitis alérgica y enfermedades coexistentes

Asma
Sinusitis
Otitis media
Conjuntivitis
Faringitis
Hipertrofia linfoidea/apnea obstructiva del sueño
Infecciones de repetición de la vía aérea
Trastornos laríngeos
Maloclusión dental
Alteración en el lenguaje y el aprendizaje
Disminución de la calidad de vida
Dermatitis atópica

El diagnóstico de rinitis alérgica en niños con tos crónica es muy importante, debido a que el diagnóstico incorrecto de tos equivalente a asma conlleva a un sobretratamiento no justificado con esteroides inhalados, β_2 agonistas y, eventualmente, esteroides orales, con pobre respuesta al tratamiento.

La identificación de la rinitis alérgica como causa de tos permitirá su tratamiento adecuado y seguimiento de complicaciones.

Más aún, debido a que la rinitis alérgica y el asma coexisten frecuentemente, el asma puede empeorar o parecer más grave de lo que realmente es, debido a que un porcentaje significativo de la tos es causado por goteo retrorrenal y se le atribuye inadecuadamente al asma, el cual pudiera sobretratarse con mayores dosis de esteroides inhalados o complementarse con β_2 agonistas de larga acción, que sólo aumentarían la carga fármaco-económica y los efectos adversos al usar dosis mayores y medicamentos no necesarios.

La identificación y el tratamiento de la rinitis alérgica en coexistencia del asma tienen un efecto "ahorrador de esteroides", ya que permiten la reducción de la dosis total de esteroides inhalados; este efecto también tiene implicaciones en la investigación clínica. Los estudios que demuestran que el tratamiento de la rinitis alérgica mejora el asma, deberán probar no sólo la disminución de la tos, sino la mejoría en otros parámetros, como: sibilancias, uso de medicamentos, mejoría en la función pulmonar, la inflamación, la calidad de vida, etc. La reducción de la tos como resultado del tratamiento de la rinitis alérgica puede ser interpretada en forma incorrecta como mejoría del asma.

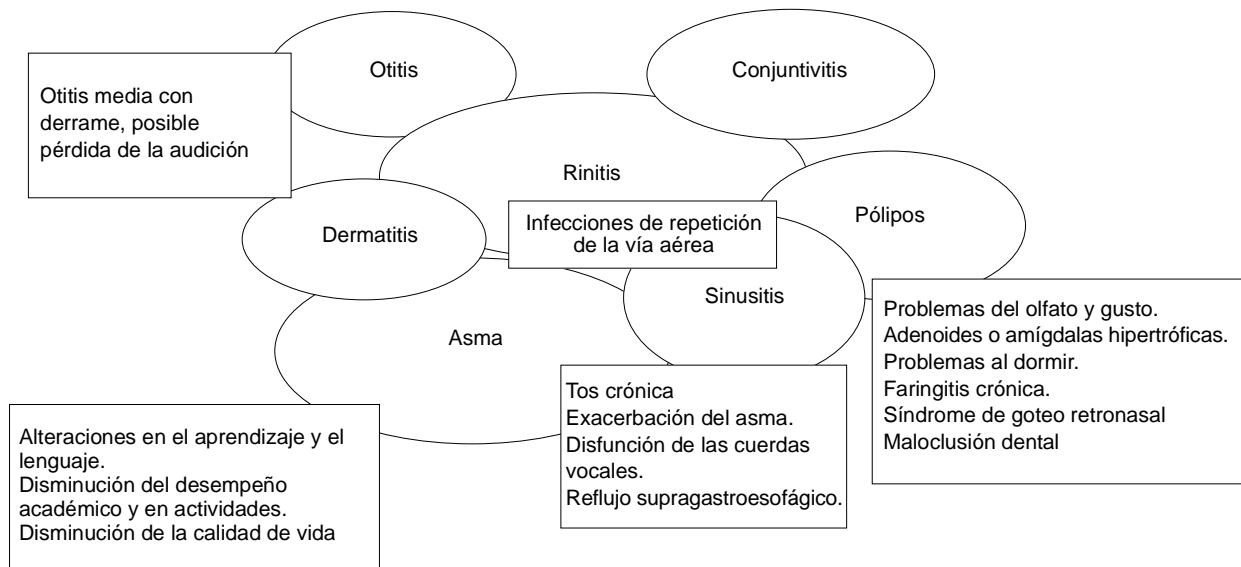


Figura 1. Enfermedades comórbidas y complicaciones.

Relación entre rinitis alérgica y asma

Desde tiempo atrás varios autores establecieron y documentaron esta relación.⁴¹ Mullarkey y sus colaboradores⁵ evaluaron a 142 pacientes con rinitis y encontraron que 58% de los que tenían rinitis alérgica estacional también tenían asma. Sibbald y Rink⁶ encontraron que las sibilancias eran más comunes en pacientes con rinitis alérgica que en los que tenían rinitis no alérgica (pruebas cutáneas negativas). Un estudio pediátrico comunitario efectuado en Estados Unidos con 747 niños mostró que de los pacientes con rinitis alérgica y pruebas cutáneas positivas, 32% tenía asma, comparado con sólo 8.4% de los niños con rinitis no alérgica.⁷

Settipane y sus colaboradores⁸ identificaron rinitis alérgica en estudiantes de universidad en 1963. El seguimiento a 23 años demostró que estos sujetos tenían tres veces más riesgo de tener asma *de novo* vs los sujetos sin rinitis alérgica.

Relación causal entre rinitis alérgica y asma

Está demostrado que existe una relación estadística entre rinitis alérgica y asma que impide concluir que la primera causa asma, aunque habitualmente precede a su evolución o aparición. Una explicación posible es que ambas enfermedades tienen orígenes comunes, exposición a alérgenos y consecuente sensibilización

alérgica. También está demostrado que la exposición a alérgenos y la sensibilización son factores de riesgo para el asma en niños. Si bien no todos los niños con asma se quejan de rinitis alérgica, esta observación no excluye la posibilidad de inflamación subclínica en la mucosa nasal. Togias y sus colaboradores demostraron que en su grupo de pacientes con asma, incluso 90% tenían rinitis concomitante.⁴²

Guerra y sus colaboradores reportaron que la rinitis incrementaba, incluso tres veces (OR 3.21), las posibilidades de tener asma, sean pacientes atópicos o no atópicos, y cinco veces más si tenían IgE elevada. Los pacientes de su estudio, con síntomas persistentes y graves de rinitis e historia personal de sinusitis confirmada por un médico, tenían riesgo adicional hasta de 6.3 veces más de tener asma.⁴³

En el reflejo nasobronquial, demostrado por Kaufman y sus colaboradores⁹ en 1969, las partículas de sílica en la nasofaringe de 10 adultos varones provocaron incremento en la resistencia de la vía aérea. La administración de atropina previno el incremento de la resistencia de la vía aérea, sugiriendo una vía neural. Después se demostró que la aplicación de un estímulo frío a la nariz produce broncoconstricción.¹⁰

La nariz obstruida produce respiración oral e incremento en la exposición de aire frío, seco y de alérgenos en la vía aérea inferior.¹¹ Esto explica cómo una carga

alérgica puede llegar a la vía aérea inferior en individuos asmáticos que respiran por la boca.

La coexistencia de rinovirus sugiere relación entre infecciones virales con inflamación nasal alérgica y asma. La expresión de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) en la mucosa nasal se encuentra elevada posterior a una exposición alérgica¹²⁻¹⁴ y se expresa aun en pacientes asintomáticos con rinitis alérgica.^{15,16} Los individuos con aumento en la inflamación alérgica y mayor expresión de ICAM-1 tienen mayor susceptibilidad de padecer infecciones respiratorias de la vía aérea superior, debido a que ICAM-1 es el receptor para rinovirus.¹⁷ La infección por rinovirus es un precipitante de las exacerbaciones del asma. La inflamación alérgica en la nariz puede facilitar la infección por rinovirus en individuos alérgicos.

Otro mecanismo es el del goteo retranasal, que permite que las citocinas inflamatorias y los mediadores en la nasofaringe sean inspirados hacia la vía aérea inferior, causan inflamación y broncoconstricción. Aunque no hay pruebas en humanos de este mecanismo, sí existen estudios en animales que lo demuestran.¹⁸

En la patogénesis de la enfermedad alérgica, la mayor comprensión de la participación del sistema inmunitario (linfocitos y células T) permite entender cómo la sensibilización a un alérgeno, y la subsecuente inflamación local, pueden provocar inflamación alérgica en otros tejidos (reacción a distancia). La producción sistémica de IgE alérgeno-específica que sigue a una sensibilización alérgica local, y la capacidad de las células T de migrar de los ganglios linfáticos regionales hacia otros tejidos, explican cómo la inflamación en la vía aérea superior puede llegar a la inferior. Los trabajos de Denburg y sus colaboradores en la Universidad de Mc Master, Hamilton, Ontario, Canadá, han demostrado que es posible la comunicación entre el órgano de choque, la médula ósea, el estímulo de células progenitoras y la sensibilización alérgica a distancia de la nariz, el pulmón, la piel y el sistema gastrointestinal y refuerza el concepto de alergia como una enfermedad sistémica con órganos de choque diferentes.

Para determinar la influencia de la rinitis alérgica en la exacerbación del asma deben estudiarse los efectos del tratamiento de la rinitis alérgica en los síntomas de asma en niños con ambas enfermedades.

Watson y sus colaboradores¹⁹ demostraron, en su estudio doble ciego, con placebo controlado y cruzado, que al tratar la rinitis perenne con esteroides intranasales en pacientes con asma, disminuía la hiperreactividad bronquial y el promedio de síntomas del asma nocturna; también existen estudios efectuados con antihistamínicos y antileucotrienos.

Rinitis alérgica y sinusitis

Los senos paranasales, maxilares, etmoidales y frontales drenan a través del ostium de los senos maxilares y el meato medio. Los senos etmoidales posteriores drenan en el meato medio. La inflamación de la mucosa, ya sea por alergia, infección u otras causas, puede obstruir el drenaje y la permeabilidad de los senos paranasales, y propiciar que un proceso alérgico crónico incremente el riesgo de sinusitis aguda y crónica.⁴²⁻⁶¹

Algunos estudios sugieren que una complicación común de la rinitis alérgica es la rinosinusitis.⁶²⁻⁶⁴ La alergia se consideró causa de rinosinusitis maxilar aguda en 25% de los adultos jóvenes, en comparación con 16.5% de controles sanos.⁶⁵

Sin embargo, no hay pruebas de cambios en la permeabilidad del ostium o incremento en la incidencia de rinosinusitis purulenta durante la estación polínica. El 40% de los pacientes con sinusitis crónica tiene alergia; el número de los que tienen rinosinusitis bilateral maxilar se incrementa hasta en 80%.⁵¹

Esto se encuentra en proporciones similares en pacientes con o sin rinitis alérgica.⁶⁶ Sin embargo, dos estudios⁶⁷ no pudieron encontrar diferencias significativas en la tomografía computada entre los adultos alérgicos y los no alérgicos con rinosinusitis crónica.

Alho y sus colaboradores⁵⁰ mostraron que los individuos con rinitis alérgica influida por IgE tenían cambios más graves en los senos paranasales en la tomografía computada *vs* los sujetos no alérgicos durante resfriados virales. Estos cambios indican daño en la función sinusal y aumentan el riesgo de sinusitis bacteriana.⁵¹

Se ha sugerido que los alérgenos pueden entrar en los senos paranasales, lo que implica inflamación alérgica similar a la de la mucosa nasal.⁵¹ Experimentalmente, la instilación nasal de alérgenos puede producir edema de mucosa y opacidad de los senos

paranasales.⁶⁸ Al usar pólenes radiomarcados no hay pruebas de que los alérgenos depositados en la nariz puedan alcanzar las cavidades sinusales.⁶⁹ Se ha propuesto que los alérgenos pueden alcanzar la mucosa sinusal a través de la circulación después de absorberse por la piel, en el caso de alérgenos fúngicos o posterior a la absorción de alimentos; también a través de una respuesta inmunitaria sistémica en donde el órgano de choque son los senos paranasales.

Los senos paranasales no están totalmente desarrollados en los niños pequeños y los senos frontales pueden no estarlo completamente sino hasta la adolescencia. En la clínica diaria este hecho se ha sobreestimado y crea el concepto erróneo de que los niños pequeños no tienen senos paranasales y, por lo tanto, no pueden padecer sinusitis. Por esto, la sinusitis sufre un subdiagnóstico en la edad pediátrica y no se reporta como tal.

La manifestación clínica de la sinusitis crónica en niños es más sutil; no es frecuente encontrar fiebre aguda, cefalea ni rinorrea purulenta. Regularmente los niños tienen: tos crónica, infección recurrente de la vía aérea superior, disminución del apetito, dejan de ganar peso, letargia, halitosis, vómito e infecciones recurrentes del oído. Los síntomas nasales no son siempre prominentes.⁴¹

La prevalencia de sinusitis en niños no se conoce realmente; muchos autores usan el término "rinosinusitis" en lugar de sinusitis por varias razones: normalmente la rinitis precede a la sinusitis; la ausencia de rinitis es extremadamente rara en casos de sinusitis; la mucosa nasal y la sinusal son contiguas, y la rinitis y la sinusitis pueden ser muy similares. Sin embargo, al parecer, como también lo expresa Borish,⁷⁰ el término puede crear más confusión especialmente cuando se trata de sinusitis crónica, ya que no hay una definición precisa y clara, los signos y síntomas expresan sólo padecimientos en la nariz (congestión nasal, obstrucción, rinorrea, goteo retronasal posterior y rinorrea purulenta) y no específica acerca de los senos paranasales. Por ello, es difícil distinguir entre sinusitis crónica como tal y rinitis alérgica persistente o rinitis no alérgica persistente. Parte del argumento por el que se adoptó el término rinosinusitis es la creencia, de un buen número de expertos, de que la sinusitis crónica y la rinitis persistente producen los mismos síntomas;

por lo tanto, el término nos obviaría determinar qué aspectos son producidos por el componente sinusal y cuáles por el componente nasal. Con criterios objetivos, como la tomografía computada, 75-90% de los pacientes con asma padecen sinusitis crónica y, en la mayor parte de los casos, la sinusitis es completamente asintomática.⁷¹⁻⁷⁴

Para resumir esta nueva paradoja podemos decir que la mayoría de los pacientes con sinusitis no tienen síntomas y la inmensa mayoría con síntomas no tiene sinusitis. Es posible, entonces, que en los pacientes que padecen rinitis y sinusitis crónica, la mayor parte de sus síntomas pudieran estar causados sólo por el componente nasal de su enfermedad. Es evidente que el término rinosinusitis puede perpetuar nuestra confusión.⁷⁰

No deberá concluirse que esta relación (rinosinusitis) represente el mismo proceso de enfermedad atacando dos órganos blanco diferentes, se deberá pensar que la rinitis persistente puede precipitar o ser un factor que predisponga la evolución de sinusitis como un padecimiento diferente.

Desde el punto de vista patológico, ni la rinitis aguda persistente (RAP) ni la rinosinusitis aguda persistente (RNAP) se asemejan a la sinusitis crónica. Como se describió recientemente en forma preliminar en una reunión de expertos, la sinusitis crónica representa por lo menos dos procesos diferentes: uno (sinusitis crónica sin poliposis nasal-SCsPN) que se distingue por hiperplasia de células caliciformes, infiltrado crónico inflamatorio (células mononucleares), neutrofilia variable y ausencia de eosinófilos, y el otro (sinusitis crónica con poliposis nasal-SCcPN) se caracteriza por eosinofilia muy importante, ausencia de neutrófilos y fuerte tendencia a producir pólipos nasales. Existen teorías diferentes en la fisiopatogenia, como la participación de IgE local, superantígenos de estafilococo, reactividad inmunitaria local a alternaria y biofilms.

La rinosinusitis aguda persistente se considera un proceso neurohormonal con poca inflamación; mientras que la rinitis aguda persistente representa un proceso inflamatorio con activación de células cebadas, eosinófilos y linfocitos T, no tiene la magnitud del daño tisular, la intensidad de la eosinofilia, la hiperplasia glandular masiva, fibrosis ni la remodelación del tejido que se observa en la sinusitis crónica;

paradójicamente la rinitis aguda persistente no produce mayor cantidad de pólipos nasales.

El argumento quizá mas fuerte para adoptar el término de rinosinusitis derivó del estudio de Bhattacharyya en 2001,^{70,75} en donde se efectuaron biopsias nasales en los pacientes que serían sometidos a una intervención quirúrgica endoscópica nasal; aunque la rinitis y la sinusitis coexistían, este estudio demostró las profundas diferencias entre ellos. El tejido con sinusitis se relaciona con 6.6 eosinófilos/campo visual alto, mientras que el proceso nasal rinitis aguda persistente (RAP) o rinosinusitis aguda persistente (RNAP) se relacionaba con 1.9 eosinófilos/campo visual alto. Esto refuerza otras observaciones donde la sinusitis crónica, y más específicamente la acompañada de poliposis nasal, se asemeja más al asma y no al RAP o RNAP, y despierta quizá la inquietud de llamarle broncosinusitis a esta asociación de enfermedades eosinofílicas de la vía respiratoria superior e inferior.⁷⁰

La rinitis y la sinusitis son enfermedades que afectan órganos distintos y de ahí que requieran diferentes enfoques en el tratamiento, por lo que el llamarle rinosinusitis causará problemas diagnósticos y terapéuticos, y confundirá a los médicos al diagnosticar una enfermedad diferente, y todavía no bien conocida en su totalidad, como la sinusitis crónica.

Es importante evaluar a estos pacientes para demostrar que realmente la sinusitis ha mejorado al tratarla; en ese caso se confirmará la coexistencia o complicación (rinosinusitis). Si la sinusitis persiste a pesar de que mejoró la rinitis, será necesario intensificar la búsqueda de su causa.

La sinusitis pediátrica se distingue, desde el punto de vista histológico, por una marcada eosinofilia tisular con células cebadas que expresan el marcador de activación EG2.²⁰ Aunque en los adultos la asociación de rinitis y sinusitis no está claramente establecida, hay pruebas de esta correlación en niños.^{21,22}

En clínicas de alergia y otorrinolaringología pediátrica, estos estudios demuestran mayor relación entre la rinitis alérgica, pruebas cutáneas positivas y sinusitis. Sin embargo, no hay estudios que definan a la sinusitis en una población pediátrica sana y determinen la importancia de la alergia como causa de sinusitis.⁴¹

La secreción nasal de pacientes con sinusitis crónica revela altas concentraciones de histamina, cys LT y

PGD₂, en concentraciones similares a las obtenidas después del reto con antígenos en rinitis alérgica.⁷⁶ Estas concentraciones altas pueden indicar estimulación de células cebadas o basófilos y contribuir a la persistencia de la inflamación en la rinosinusitis crónica.⁷⁷

A pesar de que faltan pruebas con peso epidemiológico en la relación entre alergia y rinosinusitis crónica, es claro que el no pensar en la alergia como factor contribuyente disminuye la probabilidad de éxito en una intervención quirúrgica.⁵²

Entre los pacientes alérgicos que se tratan con inmunoterapia, quienes tenían antecedentes de rinosinusitis recurrente tuvieron mejor respuesta y cerca de la mitad de los pacientes que habían tenido intervención quirúrgica en los senos paranasales como antecedente creen que la sola operación no era suficiente para resolver completamente los episodios recurrentes de infección.⁵²

Relación entre asma y sinusitis

Durante más de 70 años, la coexistencia del asma y la rinosinusitis se ha mencionado en la literatura médica mundial.^{78,79} En pacientes con asma crónica, la relación de la rinosinusitis crónica con el asma y la alergia parece estar restringida al grupo con enfermedad más grave.⁸⁰ El engrosamiento de la mucosa de las fosas nasales, senos frontales, etmoidales y esfenoidales, pero no de los senos maxilares, es más común en pacientes con asma aguda que en los sujetos control.⁸¹ La sinusitis puede contribuir a la gravedad de los síntomas bronquiales.⁸² En los párrafos anteriores se comentó la estrecha relación fisiopatológica entre asma y sinusitis crónica donde los cambios que se observan se interrelacionan entre sí.

Faringitis-faringo bronquitis

Rolla y sus colaboradores⁶⁰ demostraron que en los pacientes no asmáticos con sinusitis el daño a la faringe puede contribuir a la disfunción de la vía aérea inferior, y favorecer la entrada de irritantes a las terminaciones nerviosas submucosas, con activación de reflejos constrictores a la vía aérea extratorácica. La proliferación de neuronas sensibles, como consecuencia de la inflamación faríngea constante, puede causar mayor obstrucción en la vía aérea extratorácica y activar reflejos faringobronquiales. Llama la atención que

el número de eosinófilos encontrado en lavados nasales fue inversamente proporcional al grosor del epitelio ($p < .05$) y directamente proporcional al área de la submucosa con fibras nerviosas ($p < .05$).

La respiración oral persistente en la RAP produce en la orofaringe: irritación, dolor matutino y aumento en la producción de moco, y favorece la manifestación de "carraspera" y malestar crónico. En muchas ocasiones éste es el motivo principal de búsqueda de consulta con el médico.

Pólipos nasales

Los pólipos son estructuras suaves, parecidas a uvas, que aparecen en la mucosa inflamada de los senos paranasales. Pueden prolapsarse en sentido caudal y obstruir la cavidad nasal. Los pólipos nasales que se originan en los senos paranasales pueden considerarse una forma de sinusitis hiperplásica crónica. La mucosa inflamada del seno se prolapsa en la cavidad nasal, y se llena de líquido y origina edema. Los pólipos pueden también iniciarse en la cavidad nasal como una degeneración polipoide de la mucosa nasal. La mayor parte de los pólipos se originan en los senos etmoidales. Si bien la transformación maligna es rara, los pólipos pueden crecer hasta ocupar toda la cavidad nasal y producir bloqueo total. Es frecuente que haya disfunción del olfato. Sus síntomas principales son la congestión y la obstrucción nasal. El líquido del pólipo contiene histamina e IgE. La intolerancia a la aspirina es una relación habitual, particularmente en pacientes con asma.

Existen aparentemente dos tipos de pólipos nasales, dependiendo de las células que infiltran los tejidos. Los pólipos nasales que aparecen en la fibrosis quística son predominantemente neutrofilicos. Sin embargo, en la mayor parte de los pólipos relacionados con el asma, y particularmente en los pacientes con asma y sensibilidad a la aspirina,⁸³ las células infiltrantes son eosinófilos.^{84,85} Mientras que el grado de infiltración celular puede variar, algunos pacientes con fibrosis quística padecen también rinitis alérgica y la distinción entre neutrofilia y eosinofilia puede no ser tan evidente.^{86,87} Estas diferencias en la infiltración celular se deben a la expresión de moléculas de adhesión⁸⁸⁻⁹⁰ y a la apoptosis disminuida.⁹¹

Relación entre alergia y poliposis

Durante muchos años, la causa alérgica ha tenido preponderancia, pero no se ha demostrado.⁹² La prevalencia de poliposis nasal en pacientes alérgicos es relativamente baja y con frecuencia es menor del 5%.^{93,94}

Wong y Dolovich,⁹⁵ en una serie de 249 pacientes a los que se les realizó polipectomía nasal, encontraron en 66% de ellos al menos una prueba cutánea positiva al utilizar 14 antígenos de inhalantes y cinco antígenos alimentarios. Sin embargo, 74% del grupo control (pacientes operados de nariz sin poliposis) también tuvieron una prueba alérgica positiva.

Es posible argumentar que las pruebas cutáneas pudieran no identificar todos los alérgenos que tal vez participaran en la génesis de la poliposis nasal.⁹⁶

También, puede existir una producción local de IgE.^{97,98}

Drake-Lee⁹⁹ no encontró correlación entre las pruebas cutáneas positivas y el número de polipectomías repetidas. Wong y Dolovich,⁹⁵ en un estudio prospectivo de 249 pacientes, a los que se les realizó polipectomía, no encontraron relación entre el número de polipectomías en pacientes con por lo menos una prueba cutánea positiva. Sin embargo, existió mayor número de polipectomías en pacientes con asma y relación positiva entre la cuenta de eosinófilos en sangre y el número de polipectomías previas.

Relación entre asma y poliposis

La poliposis nasal se relaciona frecuentemente con enfermedades de la vía aérea inferior, como asma e hiperreactividad bronquial no específica.¹⁰⁰ Los pacientes con poliposis nasal tienen alta incidencia de hiperreactividad bronquial.^{101,102}

Los pacientes con poliposis nasal e hiperreactividad bronquial asintomática tienen inflamación bronquial eosinofílica similar a la observada en los pacientes con asma y poliposis nasal; los pacientes con poliposis nasal sin hiperreactividad bronquial no muestran inflamación eosinofílica en la vía aérea inferior.¹⁰³ Esta relación pudiera representar la existencia de asma potencial.

El tratamiento de la poliposis nasal y la sinusitis puede estar implicado en el control del asma.^{104,105} Los esteroides tópicos nasales constituyen la piedra angular del tratamiento médico, ya que se ha probado su

eficacia en los síntomas y reducción del tamaño de los pólipos, y pueden disminuir la necesidad de intervenciones quirúrgicas.^{106,107}

Existen opiniones encontradas en relación con la evolución del asma y la hiperreactividad bronquial asintomática en pacientes con poliposis nasal.^{108,109} Algunos estudios indican que la polipectomía y operación de los senos paranasales pudiera inducir el empeoramiento del asma.¹¹⁰ Pocos autores evaluaron las consecuencias de la intervención nasosinusal en la poliposis nasal, al valorar criterios objetivos, como: la cuantificación de volúmenes pulmonares, la hiperreactividad bronquial no específica, los parámetros inflamatorios, etc. No hay estudios prospectivos publicados.

La respuesta inicial de la poliposis nasal a los glucocorticoides es de especial importancia entre la relación del asma y la poliposis nasal. A 23 pacientes que no respondieron a los corticoesteroides se les realizó etmoidectomía intranasal; Lamblin y sus colaboradores¹⁰³ reportaron incremento de la hiperreactividad bronquial y una significativa, pero modesta, disminución en el FEV₁ en los 12 meses siguientes al estudio. No se observó ningún cambio en 21 pacientes sensibles a los corticoesteroides y tampoco hubo cambios en la función pulmonar.

En otro estudio posterior, el mismo grupo examinó, en un periodo de cuatro años, los cambios de larga duración de la función pulmonar e hiperreactividad bronquial en 46 pacientes con poliposis nasal.¹¹¹ Todos los pacientes recibieron glucocorticoides intranasales durante seis semanas (beclometasona 600 mcg/día); 18 respondieron de manera satisfactoria con corticoides solamente (respondedores). La etmoidectomía intranasal se realizó en 28 pacientes que no respondieron sólo a corticoides nasales (no respondedores). La hiperreactividad bronquial no cambió significativamente en el periodo de los cuatro años estudiados en los dos grupos tratados. No se encontraron cambios en los síntomas pulmonares ni en la gravedad del asma. Sin embargo, hubo disminución en la función pulmonar (obstrucción no reversible) en el grupo de no respondedores a corticoides intranasales y que habían requerido operación nasal.

Sinusitis alérgica micótica

La sinusitis alérgica micótica es una forma de sinusitis hiperplásica crónica con inflamación eosinofílica relacionada con hipersensibilidad inmediata a alérgenos de hongos. Se considera una forma no invasora de infección sinusal. El paciente típico es un adulto joven con antecedentes de rinitis alérgica y sinusitis crónica que ha sido cada vez más resistente al tratamiento.

Invariablemente afecta a pacientes inmunocompetentes con enfermedad atópica, con pólipos nasales y congestión u obstrucción nasal crónica. En los niños puede existir en forma unilateral y provocar deformidad facial.

La obstrucción nasal se vuelve progresivamente mayor y más grave al aumentar de tamaño los pólipos nasales. La tomografía computada de los senos paranasales muestra típicamente una extensa afectación de la mucosa, a menudo con opacidad completa del seno y defectos de atenuación característicos. Puede haber eosinofilia en la sangre periférica, y las concentraciones séricas de IgE pueden estar elevadas.

El diagnóstico diferencial comprende otras formas de sinusitis por hongos, y cualquier trastorno que cause eosinofilia en el tejido sinusal con cultivo incidental de hongos ambientales de las vías respiratorias superiores. Estos trastornos comprenden la rinosinusitis alérgica, la sinusitis hiperplásica crónica, la llamada tríada del asma, una etapa temprana del síndrome de Churg-Strauss y la infección por *Mycoplasma* o *Chlamydia*. Sin embargo, no hay criterios diagnósticos validados clínicamente. Los criterios diagnósticos primarios comprenden: 1) antecedentes de sinusitis crónica de por lo menos seis meses con hallazgos característicos en la tomografía computada o la resonancia magnética (considerada esencial); 2) poliposis nasal; 3) mucina alérgica típica encontrada en la intervención quirúrgica de los senos paranasales, sin invasión del tejido (considerado esencial); 4) hongos en la mucina alérgica demostrados por histopatología o cultivo, y 5) historia clínica y exploración física que no sugieran otro diagnóstico. Los criterios adicionales que apoyan el diagnóstico son: 1) historia de enfermedad alérgica, confirmada por la demostración de IgE específica; 2) concentraciones séricas de IgE >150 UI/mL en adultos; 3) ausencia de diabetes, enfermedad por inmunodeficiencia y trata-

miento inmunosupresor; 4) demostrar hipersensibilidad influida por IgE al hongo recuperado en la operación, y 5) precipitinas específicas del hongo (anticuerpos IgG).

No hay estudios controlados del manejo de la sinusitis alérgica micótica. La atención médica estándar actual de la enfermedad grave bien diagnosticada consiste en el tratamiento quirúrgico estricto, limpieza total del tejido enfermo, seguido de un curso de corticoesteroides orales con disminución gradual de la dosis.

Las dosis en días alternos de menos de 5 a 15 mg de prednisona se han relacionado con recurrencia de la enfermedad. La vigilancia de la respuesta terapéutica mediante visualización endoscópica directa de la mucosa de los senos paranasales se ha utilizado por algunos médicos. Otros enfoques no validados que requieren investigación son el tratamiento con esteroides tópicos, con antileucotrienos, la inmunoterapia con alérgenos, las medidas de control ambiental, el tratamiento antifúngico tópico o sistémico y la terapia anti-IgE.

Hace poco, Jens Ponikau y sus colaboradores¹²⁷ publicaron sus observaciones de la rinosinusitis crónica, donde demuestran que cada uno de sus pacientes con rinosinusitis crónica y sus individuos control tienen hongos (hifas). El infiltrado eosinofílico intenso en la mucosa nasal distingue a la rinosinusitis crónica desde el punto de vista histológico con o sin poliposis nasal, es independiente de la atopia y no se encuentra en individuos control sanos ni tampoco en la sinusitis infecciosa aguda viral o bacteriana. La proteína básica mayor (MBP) es tóxica para el epitelio sinusal y se ha localizado en el epitelio dañado en la rinosinusitis crónica.

La expresión de VCAM-1 (molécula de adhesión vascular celular endotelial-1), que controla la migración selectiva de eosinófilos desde el espacio vascular hacia el tejido, se encuentra muy elevada en pacientes con RSC *vs* controles sanos. Las citocinas que inducen la expresión de VCAM-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 13 (IL-13) se encuentran elevadas en el tejido de pacientes con RSC y son independientes del estado alérgico, lo que explica por qué no hay diferencia en la cantidad de eosinófilos en el tejido entre los pacientes alérgicos y los no alérgicos

con RSC. La IL-4 que comparte el receptor endotelial con IL-13 sólo se expresa en pacientes alérgicos, lo que sugiere que la IL-4 incrementa la inflamación eosinofílica en pacientes con RSC con alergia, pero no es responsable del reclutamiento eosinofílico desde el espacio vascular en pacientes no alérgicos con RSC.¹¹²⁻¹¹⁴

La IL-5, importante citocina, media la diferenciación, supervivencia y activación, y es el factor quimiotáctico más importante de los eosinófilos. Se encuentra muy elevada en el tejido con RSC *vs* normales y está presente en pacientes con o sin atopia.¹¹⁴

También demostraron que los linfocitos en sangre periférica de pacientes con RSC reclutaban eosinófilos en respuesta a ciertos antígenos fúngicos (*Alternaria*), mientras que los linfocitos en individuos sanos no lo hacían.¹²⁸ Esta respuesta a hongos ocurrió de forma independiente de la alergia influida por IgE. Los autores sugirieron que esta respuesta no es influida por IgE, y que el término de "alergia" en la sinusitis micótica alérgica es incorrecto y proponen que se llame rinosinusitis micótica eosinofílica.

Sinusitis eosinofílica

La sinusitis crónica hiperplásica es un trastorno mal definido que puede ser un componente del complejo de rinosinusitis, asma e intolerancia a la aspirina. Como en la rinitis eosinofílica y el asma, algunos pacientes tienen hipersensibilidad inmediata demostrable (alergia) y otros no, el diagnóstico diferencial comprende la sinusitis relacionada con rinitis eosinofílica crónica (alérgica o no alérgica), síndrome de Churg-Strauss, infección por *Mycoplasma* o *Chlamydia* spp, y sinusitis micótica alérgica.

Sinusitis no eosinofílica

Por lo general, se considera que la sinusitis no eosinofílica tiene una base infecciosa. Diversos virus, hongos y bacterias causan sinusitis infecciosa. Distintas enfermedades de la mucosa (por ejemplo, disfunción ciliar), deformidades anatómicas de la cavidad nasal y otros factores (incluso inmunodeficiencias) predisponen a un individuo a padecer infección.

En la literatura tradicional se insiste en el papel de las variaciones anatómicas nasales. La clasificación de la sinusitis infecciosa, basada en la duración de los

síntomas, es arbitraria. La sinusitis de menos de cuatro semanas de duración se considera aguda y la que persiste por más de cuatro, crónica.

Los microorganismos importantes en la sinusitis bacteriana aguda y en la crónica son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. La detección de *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* en un paciente con sinusitis aguda o crónica plantea la posibilidad de fibrosis quística subyacente. El papel de los virus en la sinusitis aguda no ha sido bien estudiado. Aunque los organismos anaerobios se cultivan a menudo en los aspirados de los senos, se ha cuestionado su papel de origen en la sinusitis crónica.

Un episodio de posible sinusitis bacteriana aguda puede tratarse empíricamente sin una investigación extensa. Sin embargo, deben motivar una evaluación la falta de respuesta al tratamiento apropiado, el antecedente de sinusitis aguda recurrente o los síntomas crónicos. La sinusitis invasora o fulminante es rara en los pacientes inmunocompetentes y puede ser rápidamente mortal.

Rinitis y conjuntivitis

Esta relación es sumamente frecuente en la rinitis alérgica intermitente con alergia a los pólenes. Los síntomas característicos son lagrimeo y prurito ocular; cerca del 42% de los pacientes con rinitis tiene un componente ocular importante, el cual deberá ser considerado en el diagnóstico y en el tratamiento. La prevalencia de la relación no se define fácilmente; con frecuencia los síntomas de conjuntivitis se consideran triviales⁴² y es muy probable que no se reporten en forma espontánea por los pacientes con rinitis o asma, tanto en la historia clínica como en cuestionarios, como el ISAAC.⁴²

Varios signos pueden apreciarse en el ojo externo (cuadro 3) y demostrarse sólo con un examen ocular adecuado y dirigido, que no se considera en el protocolo de la mayor parte de los estudios de rinitis. Otro problema que hace difícil conocer la prevalencia real de conjuntivitis en los estudios en pacientes con rinitis lo representa la heterogeneidad del "síndrome del ojo rojo", frecuentemente referido como conjuntivitis. En realidad, un ojo rojo puede ser causado por agentes alérgicos y no alérgicos; las enfermedades alérgicas de los ojos representan un padecimiento heterogéneo que

comprende diferentes formas de conjuntivitis con diversos signos, síntomas, fisiopatología, gravedad y respuesta al tratamiento.⁴²

La conjuntivitis alérgica se clasifica frecuentemente como: aguda, estacional, perenne, vernal o conjuntivitis atópica. En los síntomas conjuntivales de los pacientes que usan lentes de contacto se cree que puede haber un mecanismo inmunológico (cuadro 3).

Conjuntivitis alérgica aguda

Es una reacción de hipersensibilidad aguda con hiperemia y quemosis, acompañada de lagrimeo intenso, prurito y sensación de ardor en el ojo. Es causada por la exposición accidental a varias sustancias "irritantes", gases o líquidos, o epitelio de animales.

Conjuntivitis alérgica estacional

Es la reacción conjuntival típica que suele acompañar a la rinitis alérgica estacional (intermitente) o rinoconjuntivitis, que también sucede posterior a la exposición estacional a pólenes o alergenos diversos en pacientes sensibilizados.

Conjuntivitis alérgica perenne

Es una reacción conjuntival menos intensa pero continua a alergenos perennes (persistentes), como los ácaros del polvo.

Conjuntivitis vernal

Es un padecimiento ocular bilateral grave de la niñez, que afecta frecuentemente la córnea (queratoconjuntivitis vernal). Se distingue por hipertrofia conjuntival y exceso en la producción de moco.

Conjuntivitis atópica

Es una queratoconjuntivitis relacionada con lesiones eccematosas de los párpados y de la piel.

Conjuntivitis por lentes de contacto

Es una conjuntivitis papilar gigante en pacientes que usan lentes de contacto rígidos o suaves.

La prevalencia de la relación entre la rinitis y la conjuntivitis depende del tipo de conjuntivitis alérgica encontrada.

En 239 pacientes con rinitis alérgica por pólenes los síntomas oculares se relacionaron con rinitis en 95.2%

y con asma en 28.7%. Sólo 1.2% de los pacientes tuvieron conjuntivitis y asma sin rinitis. El alérgeno responsable de la sensibilización y los síntomas en este caso fue un polen perenne (persistente) llamado parietaria.^{52,53}

La prevalencia de rinitis en pacientes con conjuntivitis atópica y por lentes de contacto es similar en los alérgicos y los no alérgicos.⁵²

De estos estudios se entiende que la relación entre rinitis y conjuntivitis es típica en pacientes que sufren rinitis alérgica estacional; se especula que la fisiopatología en el paciente alérgico es heterogénea y que el tipo de relación en un paciente con rinitis pudiera ayudar a definir mejor su fenotipo clínico y fisiopatológico.⁵²

Para explicar la relación entre la rinitis y la conjuntivitis pueden involucrarse dos mecanismos:

a) Los reflejos naso-conjuntivales parecen influir los síntomas conjuntivales en pacientes con rinitis, y viceversa. La realización de pruebas de provocación específicas y no específicas en la nariz y los ojos causa síntomas en ambos, casi inmediatamente. En muchas formas de rinoconjuntivitis el tratamiento de la nariz mejora los síntomas oculares. El origen fisiopatológico común entre la nariz y los ojos se sugirió después de la primera descripción de rinitis alérgica (fiebre del heno) tanto en conjuntivitis

alérgica estacional y perenne influida por IgE, como en la rinitis alérgica estacional y perenne.⁴² Los episodios inflamatorios de fase tardía ocurren también en el ojo después de un reto alérgico;⁵³ sin embargo, en condiciones normales su participación es en pacientes con alto grado de sensibilización o en los expuestos a una alta carga alérgica. En la queratoconjuntivitis vernal y la queratoconjuntivitis alérgica existen concentraciones elevadas de IgE total en el suero; en la conjuntiva, infiltración masiva de células cebadas y eosinófilos.^{43,51,54-69,76-85,115} Esto no necesariamente se relaciona con la detección de anticuerpos IgE específica. Un proceso inflamatorio alérgico tipo TH2 puede ser la mayor anomalía fisiopatológica encontrada y participar no sólo en los síntomas, sino también en la pobre respuesta a tratamientos antialérgicos convencionales.⁵⁷ Las lesiones corneales y los fenómenos proliferativos nunca observados en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional o perenne se encuentran en la queratoconjuntivitis vernal y en la alérgica. La rinitis no alérgica con eosinofilia se asemeja más a la queratoconjuntivitis vernal y a la alérgica que a la rinoconjuntivitis.⁴²

b) El examen ocular siempre deberá ser parte de la evaluación del paciente con rinitis alérgica. La provocación conjuntival con alérgenos no agrega información

Cuadro 3. Signos y síntomas de enfermedades alérgicas de los ojos

Síntomas	Signos
Conjuntivitis alérgica, intermitente y persistente	
Lagrimeo	Hiperemia leve
Ardor	Edema leve
Prurito leve	Reacción papilar leve (frecuentemente ausente)
Queratoconjuntivitis vernal	
Prurito intenso	Papilas (en forma de empedrado), hiperemia intensa
Lagrimeo	Gran producción de moco
Fotofobia	Conjuntiva "lechosa"
Sensación de cuerpo extraño	Queratopatía puntata (manchas de tranta y úlceras de Tobgy)
Queratoconjuntivitis atópica	
Prurito	Hiperemia
Ardor	Lesiones eccematosas de los párpados
Lagrimeo	Úlceras corneales, cataratas, pannus, queratocono, desprendimiento de retina
Conjuntivitis por lentes de contacto	
Prurito	Papilas gigantes
Dolor	Producción excesiva de moco
Sensación de cuerpo extraño	Lesiones corneales
Intolerancia al uso de lentes de contacto	



relevante para detectar la sensibilización o la participación del ojo en los pacientes con rinitis. Sin embargo, es útil para dar seguimiento a intervenciones terapéuticas durante estudios clínicos. La cuantificación de IgE y los mediadores en la lágrima se usa exclusivamente en investigación. Sin embargo, la citología conjuntival es útil e importante para categorizar las diferentes enfermedades oculares.⁴² Las pruebas *in vivo* e *in vitro* para diagnóstico alérgico traslapan a la rinitis y a la conjuntivitis.

Aunque algunas ventajas indirectas pueden lograrse con el tratamiento tópico de la rinitis y la conjuntivitis en los síntomas relacionados con los ojos y la nariz, respectivamente, la asociación entre ésta y aquella sugeriría favorecer un tratamiento oral que beneficie ambos padecimientos. En vista de la gravedad de la inflamación y la enfermedad corneal, la queratoconjuntivitis vernal o conjuntivitis atópica relacionadas con rinitis deberán tratarse específicamente.

Otitis media con derrame/disfunción tubaria y disminución de la audición y lenguaje

Existe la creencia diseminada entre pediatras y otorrinolaringólogos que la alergia juega un papel muy importante en la génesis de la otitis media. Una hipótesis asegura que los mediadores y citocinas liberadas por células cebadas de la mucosa y otras células en la nariz y la nasofaringe obstruyen el tubo de Eustaquio. Por lo tanto, éste es incapaz de ventilar el oído medio e incrementa la absorción de nitrógeno en el oído medio. Esta persistencia de presión negativa provoca, con el tiempo, derrame en el oído medio.^{23,24}

Existen datos de experimentación en un pequeño número de pacientes en los cuales la histamina y la exposición a alérgenos juegan un papel importante en la obstrucción del tubo de Eustaquio. En un estudio, 15 pacientes que recibieron histamina intranasal tuvieron obstrucción del tubo de Eustaquio.²⁵ El pretratamiento con terfenadina redujo la frecuencia de obstrucción del tubo, pero el efecto no fue significativo. En forma similar, la provocación con otros mediadores inflamatorios en la nariz (bradicininas, metacolina, prostaglandina D2 y PGF2-alfa) también produjo obstrucción del tubo.²⁶ Otros estudios sugirieron una hiperrespuesta de la nasofaringe o la mucosa tubaria a la histamina en sujetos con rinitis alérgica.²⁷

En forma similar, se demostró en niños alérgicos obstrucción del tubo de Eustaquio posterior al reto intranasal con ácaros del polvo,²⁸ ambrosía intranasal y polen de pasto intranasal.²⁹ La exposición en vivo a pólenes demostró que puede causar obstrucción del tubo de Eustaquio y presión negativa en el oído medio. En un estudio con 198 adultos, 24% tenían obstrucción del tubo de Eustaquio muy tempranamente en la temporada del polen de pasto; después de dos semanas de haber iniciado la estación polínica la prevalencia de obstrucción del tubo de Eustaquio se incrementó hasta 48%.³⁰

En un estudio pediátrico con 15 niños alérgicos al polen de ambrosía, la exposición estacional al polen se relacionó con incremento en la obstrucción del tubo de Eustaquio de 14% antes de la estación a 33.3% durante la temporada de ambrosía. El uso de antihistamínicos no pudo prevenir la obstrucción del tubo de Eustaquio.³¹

Los datos de la ocurrencia de derrame del oído medio (otitis media con derrame) en niños con alergia proceden de grupos seleccionados que atienden clínicas de alergia u otorrinolaringología. Tales estudios no controlados muestran una prevalencia de alergia respiratoria en niños con derrame de oído medio del 40 a más de 90%.^{32,33} En otra investigación con 519 niños con otitis media y derrame crónico se reportó que 98% tenía alergia nasal relacionada, 34% asma y 25% eccema.³⁴ Estos niños habían sido atendidos en una clínica de alergia pediátrica, lo cual implica un sesgo importante en la selección.

Hay una serie de estudios controlados que establecen incremento en la prevalencia de alergia en niños con otitis media crónica con derrame. Corey y sus colaboradores³² reportaron pruebas de RAST positivas en 61% de los pacientes con otitis media crónica con derrame *vs* 41% del grupo control.

En Japón se encontró aumento en la prevalencia de alergia nasal en niños con derrame de oído medio secretoria *vs* un grupo control de niños seleccionados al azar del jardín de niños.³⁵ Tales estudios han sido difíciles de controlar estadísticamente en relación con el sexo, la edad y otros factores importantes, como la lactancia materna y su duración, exposición al humo del tabaco, etcétera.

Osur y sus colaboradores³¹ estudiaron un grupo de niños con alergia al polen de ambrosía y demostraron

incremento en la frecuencia de obstrucción del tubo de Eustaquio y pérdida significativa de la audición comparada con la valoración realizada antes de la estación polínica en el mismo grupo de niños.

En el año 2004 Nguyen y sus colaboradores⁵⁹ reportaron inflamación alérgica similar en el oído medio y la vía aérea superior al evaluar 45 pacientes a los que se les aplicaron tubos de ventilación por otitis media con derrame y se les realizó adenoidectomía por hipertrofia adenoidea. Encontraron que 11 de los 45 pacientes con derrame de oído medio eran atópicos, y que tenían concentraciones significativamente altas de eosinófilos, linfocitos T y células RNA+ para IL4 ($p < .01$); también, concentraciones significativamente menores de neutrófilos y células RNA+ para IFN- γ ($p < .01$), en comparación con los pacientes no atópicos. Las biopsias tomadas del tejido de la nasofaringe revelaron patrones similares de respuesta celular y citocinas, y se concluyó que la inflamación alérgica en los pacientes atópicos con derrame de oído medio ocurre en ambos lados del tubo de Eustaquio, tanto en el oído medio como en la nasofaringe.

Apnea obstructiva del sueño y alteraciones en el dormir crecimiento de tejido linfoide (adenoides-amígdalas)

Los niños con rinitis alérgica frecuentemente tienen hipertrofia linfoidea de la vía aérea superior. Esto es particularmente evidente en la cadena cervical y en las adenoides.

En un estudio se encontró relación entre hipertrofia amigdalina y rinitis alérgica. Sólo 8% de los niños que cursaban el sexto grado sin hipertrofia amigdalina tenían rinitis alérgica, mientras que la rinitis alérgica era aparente en 29.7% de los niños que tenían hipertrofia amigdalina.²

Los niños con rinitis alérgica generalmente se convierten en respiradores orales y roncan por la noche como resultado de la obstrucción nasal y la hipertrofia adenoidea; pacientes con esta enfermedad se quejan de dificultad para conciliar el sueño y tienen un dormir intranquilo y fraccionado durante toda la noche. No existen estudios controlados de polisomnografía y calidad del sueño en niños con rinitis alérgica.

McColley y sus colaboradores³⁷ valoraron a 39 niños de uno a siete años, con ronquido habitual mediante polisomnografía nocturna. El 36% de estos pacientes

tenían sensibilización a alérgenos mediante RAST, más de lo esperado para la población pediátrica sana. La frecuencia de apnea obstructiva en individuos con RAST positivo fue 50% mayor que en el grupo no atópico que roncaba. Los autores sugieren que existe relación entre los pacientes que roncan y los que padecen alergia, y reportaron, además, aumento en la frecuencia de apnea obstructiva del sueño en niños alérgicos.

Sacre¹¹⁶ valoró a 117 niños entre dos y once años de edad con obstrucción recurrente de la vía respiratoria superior durante más de cuatro días por semana; durante por lo menos tres semanas y en un periodo mínimo de dos meses; sin importar si tenían manifestaciones claras de alergia (rinorrea hialina, estornudos, prurito nasal), ronquidos nocturnos o respiración bucal. Se efectuó citología nasal con la técnica descrita por Jalowaysky, con una cucharilla especial, el rhinoprobe y tinción de Wright-Giemsa. En 75% de los pacientes se encontró, desde el punto de vista histológico, un patrón mixto en la mucosa nasal (eosinófilos o células metacromáticas) y neutrófilos con bacteria intracelular, y surgió, además, rinitis eosinofílica alérgica, nasofaringitis o sinusitis agregada. Sólo en 18% de los pacientes existían eosinófilos exclusivamente. De estos pacientes con citología nasal mixta positiva, 95% tenía pruebas cutáneas positivas a por lo menos dos alérgenos.¹¹⁶

De los 117 pacientes estudiados, 56 (48%) tenían hipertrofia o hiperplasia del tejido adenoideo y 61% de éstos, algún grado de obstrucción del tubo de Eustaquio. El crecimiento adenoideo en 39% de los pacientes era en sentido postero-anterior y no obstruía al tubo faringoótico (tubo de Eustaquio). El estudio radiológico efectuado (radiografía lateral de partes blandas) mostró que en 54% de los pacientes había una sombra adenoidea (sugerente de crecimiento). En ellos era posible determinar la relación de las adenoides con el tubo de Eustaquio sin realizar también el estudio endoscópico de la vía aérea superior.

Al efectuar esta evaluación, los autores recomiendan hacer una historia clínica detallada buscando la coexistencia de antecedentes atópicos: rinitis alérgica, asma y dermatosis. Si bien se ha reportado que la extirpación de las adenoides en niños pequeños con otitis media repetitiva y persistente disminuye la tasa de

recurrencia de la enfermedad ótica, para el pronóstico parece que el tamaño de las adenoides no constituye un factor de predicción. El pronóstico de adenoiditis crónica es aún más controvertido, por lo que se necesita una valoración minuciosa y ser más precavidos al tomar la decisión de extirparlas quirúrgicamente ya que es un órgano linfoide activo.

Aunque el estudio radiológico convencional bien realizado aporta datos de la posible hipertrofia-hiperplasia del tejido adenoideo, casi 50% de los pacientes con disminución del diámetro de la vía aérea entre 20 y 40% tenían algún grado de obstrucción de la luz del tubo de Eustaquio; dato preocupante puesto que en muy pocas ocasiones se evalúan realmente: la función tubaria, el oído medio, si existe o no derrame, secreción y disminución de la capacidad auditiva.

La apnea obstructiva del sueño representa un importante padecimiento en los niños; provoca hipoxia nocturna y puede dar como resultado cor pulmonale. El pediatra deberá considerar esta posibilidad al valorar niños con rinitis alérgica que roncan y tienen sueño intranquilo.⁴¹

La mayoría de los pacientes con rinitis alérgica tiene crecimiento de adenoides, por lo que debemos tenerla en mente. Si los niños no tienen síntomas clínicos nasales, pero hay pruebas francas del crecimiento de este tejido linfoide, es obligatorio buscar algún factor alérgico, el cual se encontrará en más del 90% de los casos. De ahí el viejo adagio: "paciente que tiene crecimiento adenoideo y requiere operación antes de los dos años es alérgico hasta demostrar lo contrario".

Muchas veces la intervención quirúrgica de adenoides mejora el cuadro y permite iniciar el tratamiento adecuado, incluso el odontológico por mala oclusión dental y respiración oral crónica.⁴⁶⁻⁴⁸

El tejido linfoide, a pesar de haber sido retirado quirúrgicamente en forma correcta, vuelve a crecer si persiste el factor estimulante, como sería el caso de la alergia.

Muchas veces los síntomas de ambas se sobrepone, sobre todo si hay gran afección sinusal, ya que este, *per se*, ocasiona descarga retranasal y tos, en mayor medida con el ejercicio y de predominio nocturno.

Fatiga y alteraciones en el aprendizaje

Los niños con rinitis alérgica frecuentemente se quejan de alteraciones en el sueño, como: sueño interrumpi-

do, somnolencia matutina e incapacidad para concentrarse. Estudios recientes comprobaron somnolencia matutina en los niños con rinitis alérgica. Craig y sus colaboradores³⁸ reportaron relación entre la somnolencia matutina y la congestión nasal en un grupo de pacientes con rinitis alérgica. El tratamiento con esteroides nasales produjo disminución significativa de la obstrucción nasal y de la alteración en el sueño, así como de la somnolencia matutina (aunque no significativa).

Baraniuk y sus colaboradores,³⁹ en un estudio de pacientes con síndrome de fatiga crónica, no documentaron incremento de rinitis alérgica. Compararon los síntomas de fatiga entre individuos normales y un grupo de pacientes con síndrome de fatiga crónica, otro con rinitis alérgica sintomática, otro con individuos normales y otro con pacientes con enfermedad reumática. En los pacientes con rinitis alérgica (a diferencia de los pacientes con enfermedad reumática) sí aumentaron los síntomas de fatiga (en un punto intermedio entre los niveles de fatiga vistos en los individuos sanos y los pacientes con síndrome de fatiga crónica).

Aunque los adolescentes con rinitis alérgica se quejan menos de insomnio que los adultos, dicen tener problemas con la concentración, particularmente con el trabajo en la escuela. Desgraciadamente no hay estudios que evalúen su desempeño académico *vs* un grupo control. Se esperaría que con síntomas como: rinoconjuntivitis acompañados de sinusitis; derrame de oído medio con disminución de audición, asma, disminución en la calidad del sueño; somnolencia matutina, y menos capacidad de concentración, el resultado sería disminución en la posibilidad de aprender y escaso desempeño académico y de otras actividades.⁴¹

Vuurman y su colaboradores⁴⁰ reportaron que la rinitis alérgica daña los logros académicos en los niños, lo cual se cuantificó mediante una batería de pruebas que mide la habilidad para aprender nuevas tareas. Encontraron que el tratamiento de los niños con rinitis alérgica con antihistamínicos sedantes de vida corta causó que disminuyera aún más su capacidad de aprendizaje. El precario aprendizaje en los niños con rinitis alérgica se mejoró sólo parcialmente con el uso de antihistamínicos no sedantes.

Alteraciones en el sentido del olfato

Las causas de las alteraciones del olfato en pacientes con rinitis alérgica por lo general son de tipo conductivo, debido a la inflamación de la mucosa nasal, la hipertrofia de los cornetes o la existencia de pólipos. Comúnmente se resuelve con el tratamiento de la rinitis y sus complicaciones; sin embargo, cerca del 15% de los pacientes con cuadros crónicos pueden quedarse con disfunción olfatoria persistente.^{1,117-129}

Sacre y sus colaboradores,¹¹⁷ en su serie de 58 pacientes estudiados con pérdida de olfato, gusto o ambos, encontraron que la disfunción inflamatoria fue la afectación más frecuente: 28 (49%). Las condiciones inflamatorias se dividieron en alérgicas, infecciosas y mixtas. La alergia pura se diagnosticó en 25% (siete pacientes), infección en 21% (seis pacientes) y patrón mixto de alergia e infección en 54% (quince pacientes). Las pruebas olfatorias mostraron hiposmia grave; pacientes imposibilitados para saborear sus alimentos, oler humo, gas o comida descompuesta. De los 25 pacientes que tomaron prednisona oral, todos mostraron mejoría en su función olfatoria. Desde el punto de vista endoscópico no pudo observarse el epitelio olfatorio en 23 pacientes debido a inflamación, edema y obstrucción.

Trastornos laríngeos

Las indicaciones para el examen de la laringe comprenden disfagia, ronquera y cambios del timbre de la voz. La enfermedad por reflujo gastroesofágico puede causar: dolor faríngeo, aclaramiento de la garganta, sensación de globus, ronquera e inflamación de la glotis visible en la laringoscopia. La laringomalacia se muestra clínicamente como disnea relacionada con ejercicio que simula broncoespasmo-asma producido al realizar esta actividad; el diagnóstico se confirmará observando la función laríngea al ejercitarse. Los trastornos de las cuerdas vocales más frecuentemente encontrados en una práctica de alergia comprenden los nódulos, pólipos, papilomas, granulomas, úlceras por contacto y parálisis de las cuerdas vocales.

Disfunción de las cuerdas vocales

Los trastornos que producen estridor laríngeo pueden causar obstrucción grave de la vía aérea y ponen en peligro la vida del paciente. La obstrucción menos gra-

ve es la disnea, muy similar al asma, así como con sonidos transmitidos al tórax que pueden escucharse al igual que las sibilancias del asma, incluso para un médico experto. Por lo tanto, el estridor de origen laríngeo es importante en el diagnóstico diferencial de una exacerbación aguda de asma, incluso en un paciente con asma demostrada.

El síndrome de disfunción de las cuerdas vocales que simula asma fue informado por Christopher y sus colaboradores. Es distinto del estridor de Munchausen que se produce voluntariamente. Los pacientes del informe inicial no tenían asma, pero parecían tener un trastorno funcional que era una psicopatología significativa. Sin embargo, se observó y documentó la disfunción laríngea en pacientes con asma. Otros han identificado a pacientes en los cuales las anomalías del movimiento de las cuerdas vocales pueden inducirse por la provocación de los alérgenos y reflujo gastroesofágico, o síndrome de goteo retrorinal; los síntomas resultantes podrían interpretarse equivocadamente como manifestaciones de asma aguda. Cualquiera de estos trastornos puede ser asma clínicamente grave y resistente al tratamiento. Aunque el aplanamiento de la curva inspiratoria del asa de flujo-volumen (pruebas de función pulmonar) obtenida al estar el paciente sintomático sugiere el diagnóstico, la confirmación requiere un examen laríngeo durante el episodio (idealmente nasofaringolaringoscopia). La evaluación de la laringe deberá considerarse en todos los pacientes con asma clínicamente grave que no responde al tratamiento, así como en síntomas de la faringe y laringe. La disfunción de las cuerdas vocales y el estridor de Munchausen pueden simular también síntomas de anafilaxia.^{116-126,130}

Otros trastornos de las vías aéreas superiores

Una persona joven con sensación de globus faríngeo puede tener hiperplasia de las amígdalas linguales o disfunción de las cuerdas vocales con o sin asma coexistente. Un paciente con cambios en la calidad de la voz puede tener una simple distensión de las cuerdas vocales o: laringocele, pólipos, parálisis de las cuerdas vocales o neoplasias. Los resultados del examen de la vía aérea superior, que se lleva a cabo más fácilmente con un endoscopio de fibra óptica, proporcionarán una evaluación más funcional y específica.

Dolor facial de origen nasal

La inervación de la cabeza es tal, que el dolor que se origina en la cavidad nasal puede percibirse como dolor facial o cefalea. Por lo tanto, los pacientes con padecimiento intranasal, como un espolón septal, pueden tener dolor sinusal relacionado con resfriado común o rinitis alérgica. Cuando se sospechan enfermedades intranasales, la endoscopia nasal y la TAC de las vías aéreas superiores son los procedimientos diagnósticos de elección. La corrección quirúrgica será curativa.

Rinitis alérgica y mala oclusión dental

Los problemas de mala oclusión dental suelen ser algunos de los que más preocupan a los familiares de los niños con rinitis alérgica, ya que esto causa deformación facial o aparentar retraso psicomotor, además de los costos que representa el tratamiento ortodóncico, ya que si no se controla el problema nasal, a pesar de la correcta aplicación de instrumentos y tratamientos para corregir la dentadura, ésta no mejorará.

La obstrucción nasal implica la necesidad de respiración oral y la protrusión de la lengua, que hace presión en los dientes cambiando su dirección y deformando con el tiempo el macizo facial.

La respiración oral es tres veces más frecuente en los pacientes con alergia respiratoria que en los individuos que no la tienen.²⁹⁻⁶²

Rinitis alérgica e infecciones de repetición de las vías aéreas

Las infecciones virales en los niños desencadenan cuadros de asma y dañan la mucosa rinosinusal, lo que favorece y facilita la sensibilización alérgica.

En estos casos hay que considerar la época en que se manifiestan, ya que además de causar confusión con la época de polinización (cuando hay cambios de clima o se inicia el invierno), aumentan las infecciones virales en las vías aéreas.

Esto afecta igualmente a los sujetos alérgicos, aparte de que algunas de estas infecciones, como la causada por rinovirus, acentúan la respuesta posterior al reto con alérgenos inhalados o con histamina en sujetos con hiperreactividad, tanto nasal como bronquial.

La fisiopatología de la rinitis alérgica comprende la expresión intracelular de las moléculas de adhesión,

como el ICAM-1, el cual también es un receptor en 90% para los rinovirus, lo que incrementa la susceptibilidad en los individuos atópicos a infecciones por este virus.

Los síntomas de las infecciones virales son similares a los de la alergia nasal; destaca que no duran más de cinco días, ni menos de tres, contrario a lo que pasa en la alergia en la que pueden durar minutos y ser repetitivos o persistir por largos periodos. Es importante considerar que muchas veces el cuadro se inicia con un proceso viral al cual posteriormente se le agrega una respuesta alérgica que hace difícil poder separarlos desde el punto de vista clínico.^{58,59}

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica frecuentemente se manifiesta en niños antes de los cinco años, y cerca del 80% de éstos padecerá asma o rinitis alérgica.^{131,132} Por lo tanto, esta enfermedad precede a la alergia respiratoria, aunque esto no indica necesariamente que existe una relación causa-efecto. Un número significativo de estudios indica que la gravedad de la dermatitis atópica puede influir el curso y gravedad de la alergia respiratoria.¹³¹⁻¹³³ Buffum y Settupane examinaron un grupo de 500 pacientes con asma con o sin dermatitis atópica. El 12% de los pacientes con asma y dermatitis atópica tuvieron asma más grave o fallecieron por ella. En contraste, la ausencia de dermatitis atópica se relacionó con asma menos grave.¹³² La dermatitis atópica (frecuentemente relacionada con alergia a alimentos) precede a la alergia respiratoria, asma y rinitis por varios años.¹³¹⁻¹³⁴

La piel es un órgano inmunológico único, que actúa como interfase entre el medio ambiente externo y la respuesta inmunitaria sistémica. Como tal, puede reaccionar directamente con los alérgenos aplicados en forma epicutánea, determinando la respuesta alérgica sistémica. De ahí que los niños con dermatitis atópica y pruebas cutáneas positivas a alérgenos frecuentemente tengan asma más grave que los niños sin dermatitis atópica.

Debido a que la IgE sérica total se relaciona estrechamente con la prevalencia del asma, surgió la interrogante de si la sensibilización a alérgenos a través de la piel puede predisponer a una enfermedad alérgica respiratoria más grave y persistente debido a sus efectos en la respuesta alérgica sistémica. Se ha

observado en ratones que la sensibilización epicutánea a antígenos proteicos induce dermatitis alérgica localizada e hiperreactividad a la metacolina, lo cual sugiere que la exposición epicutánea a antígenos puede acelerar la evolución del asma.

La activación inmunitaria sistémica en la dermatitis atópica se sustenta en la observación de que en estos pacientes hay mayor número de células TH 2 circulantes, eosinófilos, macrófagos e IgE. Muchos de los marcadores de activación de los leucocitos se correlacionan con la gravedad de la dermatitis atópica. Esta activación sistémica podría facilitar la infiltración local de células T activadas, eosinófilos y macrófagos hacia la mucosa respiratoria después de haber sido inhalado el alérgeno en huéspedes genéticamente pre-dispuestos.¹³¹

Agradecimiento

Expreso mi agradecimiento al Dr. Jesús Pérez Martín por su valiosa colaboración en la revisión de este trabajo, y a nuestro grupo técnico y asistencial del Instituto Privado de Alergia, Inmunología y Vías Respiratorias por su invaluable apoyo y comprensión.

REFERENCIAS

1. Sacre HJA, et al. Rinitis crónica. *Alergia e Inmunol Pediatr* 2005;14(1):10-17.
2. Yumoto E, Kozawa T, Yanagihara N. Influence of tonsillar hypertrophy to physical growth and diseases of the nose and ear in school-age children. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 1991;94:534-40.
3. Hannaway PJ, Hopper GD. Cough variant asthma in children. *JAMA* 1982;247:206-8
4. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Persistent cough: is it asthma? *Arch Dis Child* 1998;79:411-4.
5. Mullarkey MF, Hill JS, Webb DR. Allergic and nonallergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1980;65:122-6.
6. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991;46:895-901.
7. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94:895-901.
8. Settupane RJ, Hagy GW, Settupane 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.
9. Kaufman J, Wright GW. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. *Am Rev Respir Dis* 1969;100:626-30.

10. Koskela H, Tukiainen H. Facial cooling, but not nasal breathing of cold air, induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects. *Eur Respir J* 1995;8:2088-93.
11. Cauwenberge PV. Diagnosis in rhinitis coexisting with asthma. *Eur Respir Rev* 1997;7:286-7.
12. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Passalacqua G, Bagnasco M, Canonica GW. Allergen-specific challenge induces intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1 or CD54) on nasal epithelial cells in allergic subjects: relationships with early and late inflammatory phenomena. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1653-9.
13. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Bagnasco M, Canonica GW. Evidence of intercellular adhesion molecule-1 expression on nasal epithelial cells in acute rhinoconjunctivitis caused by pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:738-46.
14. Kato M, Hattori T, Kitamura M, Beppu R, Yanagita N, Nakashima I. Soluble ICAM-1 as a regulator of nasal allergic reaction under natural allergen provocation. *Clin Exp Allergy* 1995;25:744-8.
15. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:971-9.
16. Montefort S, Feather IH, Wilson SJ, Haskard DO, et al. The expression of leukocyte-endothelial adhesion molecules is increased in perennial allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;7:393-8.
17. Matsuzaki Z, Okamoto Y, Sarashina N, Ito E, et al. Induction of intercellular adhesion molecule-1 in human nasal epithelial cells during respiratory syncytial virus infection. *Immunology* 1996;88:565-6.
18. Irvin CG. Sinusitis and asthma: an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:521-33.
19. Watson WT, Becker AB, Simons FE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:97-101.
20. Baroody FM, Hughes CA, McDowell P, Hruban R, et al. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:1396-402.
21. Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, Boris G, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:310-4.
22. Shapiro GG. Role of allergy in sinusitis. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:S55-9.
23. Bernstein JM. Role of allergy in eustachian tube blockage and otitis media with effusion: a review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:562-8.
24. Bluestone CD. Eustachian tube function: physiology, pathophysiology, and role of allergy in pathogenesis of otitis media. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:242-51.
25. Skoner DP, Doyle WJ, Boehm S, Fireman P. Effect of terfenadine on nasal, eustachian tube, and pulmonary function after provocative intranasal histamine challenge. *Ann Allergy* 1991;67:619-24.
26. Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP. Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:924-35.



27. Skoner DP, Doyle WJ, Fireman P. Eustachian tube obstruction (ETO) after histamine nasal provocation: a double-blind dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:27-31.
28. Skoner DP, Doyle WJ, Chamovitz AH, Fireman P. Eustachian tube obstruction after intranasal challenge with house dust mite. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112:840-2.
29. Friedman RA, Doyle WJ, Casselbrant ML, Bluestone C, Fireman P. Immunologic-mediated eustachian tube obstruction: a double-blind crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:442-7.
30. Knight LC, Eccles R, Morris S. Seasonal allergic rhinitis and its effects on eustachian tube function and middle ear pressure. *Clin Otolaryngol* 1992;17:308-12.
31. Osur SL, Volovitz B, Dickson S, Enck DC, Bernstein JM. Eustachian tube dysfunction in children with ragweed hayfever during natural pollen exposure. *Allergy Proc* 1989;10:133-9.
32. Corey JP, Adham RE, Abbass AH, Seligman I. The role of IgE-mediated hypersensitivity in otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol* 1994;15:138-44.
33. Miglets A. The experimental production of allergic middle ear effusions. *Laryngoscope* 1973;83:1355-84.
34. Gamble JE, Bizal JA, Daetwyler EP. Otitis media and chronic middle ear effusion in the asthmatic pediatric patient. *Ear Nose Throat J* 1992;71:397-9.
35. Mogi G, Tomonaga K, Watanabe T, Chaen T. The role of type I allergy in secretory otitis media and mast cells in the middle ear mucosa. *Acta Otolaryngol* 1992;493(Suppl):155-63.
36. Baker BM, Baker CD, Le HT. Vocal quality, articulation and audiological characteristics of children and young adults with diagnosed allergies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982;91:277-80.
37. McColley SA, Carroll JL, Curtis S, Loughlin GM, Sampson HA. High prevalence of allergic sensitization in children with habitual snoring and obstructive sleep apnea. *Chest* 1997;111:170-3.
38. Craig TJ, Teets S, Lehman EB, Chinchilli VM, Zwillich C. Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:633-7.
39. Baraniuk JN, Clauw DJ, Gaumont E. Rhinitis symptoms in chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:359-65.
40. Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, Leutner D, O'Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993;71:121-6.
41. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(Suppl):S9-S15.
42. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA. In collaboration with the World Health Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S1-S315.
43. Guerra, S, et al. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
44. Sommerfield LS, et al. Early exposure to house dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre allergy study group. *Lancet* 2000;356:1392-7.
45. Krishna R, Urval MD. Ear, nose and throat disorders. *Primary Care; clinics in office practice* 1998;25:649-62.
46. Del Rio Navarro BE, Sienna M. Rinosinusitis alérgica. En: Hernández Alvidrez E, Furuya Meguro M, editores. *Enfermedades respiratorias pediátricas*. México: El Manual Moderno, 2002;pp:353-9.
47. Skoner D. Complications of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:605-9.
48. Escalante Dominguez AJ, Mercado Ortiz VM, Sienna-Monge JJ. Rinosinusitis en alergia e inmunología, México: Mc Graw Hill Interamericana, 1997;pp:141-54.
49. Bresolin D, Shapiro PA, et al. Mouth breathing in allergic children: its relationship to dentofacial development. *Am J Orthod* 1983;83:334-40.
50. Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, et al. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. *Allergy* 2003;58:767-71.
51. Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;515(Suppl):26-28, discussion 29.
52. Lane AP, et al. Allergy testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20 year review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:9-15.
53. Bonini S. Studies of allergic conjunctivitis. *Chibret Int J* 1987;62:12-22.
54. Bonini S, et al. Allergen dose response and late symptoms in a human model of ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:869-76.
55. Trocne SD, et al. Conjunctival deposition of eosinophil granule major basic protein in vernal keratoconjunctivitis and contact lens-associated giant papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1989;108:57-63.
56. Bonini S. The eosinophil and the eye. *Allergy* 1997;52(34 Suppl):44-47.
57. Montan PG, et al. Eosinophil cationic protein in tears in allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1996;80:556-60.
58. Bonini S, et al. Atopic and vernal keratoconjunctivitis: a model for studying atopic disease. *Curr Probl Dermatol* 1999;28:88-94.
59. Nguyen L, Manoukian J. Similar allergic inflammation in the middle ear and the upper airway: Evidence linking otitis media with effusion to the united airway concept. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:5.
60. Rolla G, et al. Damage of the pharyngeal mucosa and hyperresponsiveness of airway in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:52-57.
61. Derebery MJ. Otolaryngic allergy. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:593-611.
62. Rowe-Jones J, Mackay I. Management of sinusitis. Sinusitis and rhinitis, or rhinosinusitis? *BMJ* 1995;310:670.
63. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984;73:526-9.
64. Berrettini S, Carabelli A, Sellari-Franceschini S, et al. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. *Allergy* 1999;54:242-8.
65. Ruoppi P, Seppa J, Nuutinen J. Acute frontal sinusitis: etiological factors and treatment outcome. *Acta Otolaryngol* 1993;113:201-5.
66. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989;44:116-22.

67. Iwens P, Clement PA. Sinusitis in allergic patients. *Rhinology* 1994;32:65-67.
68. Naclerio RM, de Tineo ML, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:193-6.
69. Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Role of nasal allergy in chronic maxillary sinusitis, diagnostic value of nasal challenge with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:484-91.
70. Borish L. Maybe rhinitis, maybe sinusitis, may be rhinitis and sinusitis, but certainly not rhinosinusitis! *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(6):1269-71.
71. Newman LJ. Chronic sinusitis: relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma and eosinophilia. *JAMA* 1994;271:363-7.
72. Peters E. Sinusitis and acute asthma in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:372-4.
73. Bresciani M, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:73-80.
74. Ten Brinke A, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:621-6.
75. Bhattacharyya N. Chronic rhinosinusitis: is the nose really involved? *Am J Rhinol* 2001;15:169-73.
76. Adkins TN, Goodgold HM, Hendershott L, Slavin RG. Does inhaled pollen enter the sinus cavities? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:181-4.
77. Georgitis JW, Matthews BL, Stone B. Chronic sinusitis: characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:416-21.
78. Demoly P, Sahla M, Campbell AM, Bousquet J, Crampette L. ICAM-1 expression in upper respiratory mucosa is differentially related to eosinophil and neutrophil inflammation according to the allergic status. *Clin Exp Allergy* 1998;28:731-8.
79. Rachelefsky GS, Spector SL. Sinusitis and asthma. *J Asthma* 1990;27:1-3.
80. De Benedictis FM, Bush A. Rhinosinusitis and asthma: epiphenomenon or causal association? *Chest* 1999;115:550-6.
81. Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Hazen Kc, Gross CW. Chronic sinusitis. Relationship of computer tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. *JAMA* 1994;271:363-7.
82. Crater SE, Peters EJ, Phillips CD, Platts-Mills TA. Prospective analysis of CT of the sinuses in acute asthma. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:127-31.
83. Rossy OV, Pirila T, Laitinen J, Huhti E. Sinus aspirates and radiographic abnormalities in severe attacks of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;103:209-13.
84. Moloney JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. Their association in 445 cases of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1977;91:837-46.
85. Fujisawa T, Kephart GM, Gray BH, Gleich GJ. The neutrophil and chronic allergic inflammation. Immunohistochemical localization of neutrophil elastase. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:689-97.
86. Rudack C, Stoll W, Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1998;12:383-8.
87. Rowe-Jones JM, Trendell-Smith N, Shembekar M, Mackay IS. Polypoid rhinosinusitis in patients with host defense deficiencies: cellular infiltration and disease severity. *Rhinology* 1997;35:113-7.
88. Rowe-Jones JM, Shembekar M, Trendell-Smith N, Mackay IS. Polypoid rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study. *Clin Otolaryngol* 1997;22:167-71.
89. Jahnsen FL, Haraldsen G, Aanesen JP, Haye R, Brandtzaeg P. Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;12:624-32.
90. Symon FA, Lawrence MB, Williamson ML, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Functional and structural characterization of the eosinophil P-selectin ligand. *J Immunol* 1996;157:1711-9.
91. McNulty CA, Symon FA, Wardlaw AJ. Characterization of the integrin and activation steps mediating human eosinophil and neutrophil adhesion to chronically inflamed airway endothelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:1251-9.
92. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997;158:3902-8.
93. Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *JR Soc Med* 1984;77:120-4.
94. Settignano GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:17-21.
95. Wong D, Dolovich J. Blood eosinophilia and nasal polyps. *Am J Rhinol* 1992;6:195-8.
96. Keith PK, Conway M, Evans S, et al. Nasal polyps: effects of seasonal allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:567-74.
97. Small P, Barrett D, Frenkiel S, Rochon L, Cohen C, Black M. Local specific IgE production in nasal polyps associated with negative skin tests and serum RAST. *Ann Allergy* 1985;55:736-9.
98. Drake-Lee AB, Barker TH. Free and cell bound IgE in nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1984;98:795-801.
99. Drake-Lee A. Nasal polyps. In: Mackay I, editor. *Rhinitis: mechanisms and management*. London: Royal Society of Medicine, 1989;pp:141-52.
100. Labblin C, Tillie-Leblond, Darras J, Dubrulle F, Chevalier D, Cardot E, et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:99-103.
101. Hallen H, Graf P, Juto JE. The nasal reactivity in patients with nasal polyps. *Orl J Otorhinolaryngol Spec* 1994;56:276-8.
102. Hallen H, Graf P, Juto JE. Airway reactivity of nose and bronchi in patients with nasal polyps. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1995;57:328-32.
103. Lamblin C, Gosset P, Salez F, et al. Eosinophilic airway inflammation in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:85-92.
104. Drake-Lee AB. Medical treatment of nasal polyps. *Rhinology* 1994;32:1-4.
105. Stammberger H. Surgical treatment of nasal polyps: Past, present, and future. *Allergy* 1999;53:7-11.
106. Holopainen E, Grahne B, Malmberg H, Makinen J, Lindqvist N. Budesonide in the treatment of nasal polyposis. *Eur J Respir Dis* 1982;122(Suppl):221-8.
107. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effects of

- fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:513-8.
108. English GM. Nasal polypectomy and sinus surgery in patients with asthma and aspirin idiosyncrasy. *Laryngoscope* 1986;96:374-80.
109. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, Kroger H, Hassab M, Lanza DC. Long-term impact of functional endoscopic sinus surgery on asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:66-68.
110. Moloney JR, Collins J. Nasal polyps and bronchial asthma. *Br J Dis Chest* 1977;71:1-6.
111. Lamblin C, Bricchet A, Perrez T, Darras J, Tonnel A, Wallaert B. Long-term follow-up of pulmonary function in patients with nasal polyposis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;161:406-13.
112. Ponikau JU et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: Is it the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(6):877-82.
113. Taylor MJ, Ponikau JU, et al. Detection of fungal organisms in eosinophilic mucin using a fluorescein-labeled chitin specific binding protein. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127(5):377-83.
114. Benninger MS, Ferguson BJ, et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(Suppl):S1-32.
115. Hinrikssdottir I, Melen I. Allergic rhinitis and upper respiratory tract infections. *Acta Otolaryngol* 1994;515(Suppl):30-32.
116. Sacre HJA. Estudio del niño con obstrucción recurrente de las vías respiratorias superiores. *Rev Alergia Mex* 1999;(6):161-5.
117. Sacre HJA, Davidson T, Jalowayski AA, Murphy C. Disfunción del olfato. *Rev Alergia Mex* 2000;47(3):87-93.
118. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):79-83.
119. Skoner DP, Casselbrant ML. Otitis media. In: Middleton E Jr., Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, et al, editors. *Allergy Principles and Practice*. 5th ed. St. Louis: Mosby, 1998.
120. Spector SL, Bersttin IL, Li JT, et al. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis. IV. Complete guidelines and references. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:117-44.
121. Hamilos DL. Chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:213-27.
122. Meltzer EO. Role for cysteinyl leukotriene receptor antagonist therapy in asthma and their potential role in allergic rhinitis based on the concept of "one linked airway disease". *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:176-85.
123. McCann WA, Cromie M, Chandler F, Ford J, Dolen WK. Sensitization to recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens in allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:203-8.
124. Dolen WK, Selner JC. Endoscopy of the upper airway. In: Middleton E, et al, editors. *Allergy Principles and Practice*. 5th ed. St Louis: Mosby, 1998.
125. Snow V, Mottur-Pilson C, Hickner JM. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med* 2001;134:495-7. PMID: 11255527.
126. Orlandi RR, Kennedy DW. Surgical management of rhinosinusitis. *Am J Med Sci* 1998;316:29-38.
127. Sacre HJA, et al. Sam alergia pediátrica. Libro 2. Rinitis alérgica. México: Intersistemas, 2004.
128. Sacre HJA y et al. Consenso Mexicano de actualización en rinitis alérgica y su impacto en el asma. *Rev Alergia Mex* 2003;50(Suppl 1):s18-s20.
129. Kimmelman CH. Alteraciones del gusto y del olfato. *Am Acad Otol Head Neck Surg* 1996:24-7.
130. Sacre HJA. Rinofaringolaringoscopia flexible en la evaluación de pacientes con problemas alérgicos y de vías respiratorias altas. *Rev Alergia Mex* 1996;43(6):157-64.
131. Beck L, Leung D. Allergen sensitization through the skin induces systemic allergic responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(5):S259-S263.
132. Leung DYM. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:869-76.
133. Buffum WP, Settupane GA. Prognosis of asthma in childhood. *A J Dis Child* 1966;112:214-7.
134. Brinkman L, et al. Bronchial and skin reactivity in asthmatic patients with and without atopic dermatitis. *Eur Respir J* 1997;10:1033-40.