



Rinitis, Rinosinusitis Crónica y Poliposis Nasal: su relación con la gravedad del Asma

JOAQUIM MULLOL I MIRET

Resumen

Las enfermedades inflamatorias que afectan a la mucosa nasal y sinusal como la rinitis alérgica (20-25%), rinitis no alérgica (8-12%), rinosinusitis crónica (10-15%) y poliposis nasal (2-4%) son enfermedades muy prevalentes en la población general. Todas ellas tienen en común que se asocian a enfermedades inflamatorias del pulmón como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o las bronquiectasias, presentando una asociación tanto epidemiológica como en los mecanismos fisiopatológicos. Tanto la rinitis alérgica como la rinosinusitis crónica / poliposis nasal han demostrado además una correlación de su gravedad con la del asma. No obstante, aunque diferentes guías (EP³OS 2007, ARIA 2008, GEMA 2009) han tratado diferentes aspectos del concepto “una única vía, una única enfermedad”, todavía no disponemos de criterios claros para realizar un manejo unificado, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento y su seguimiento, de la patología inflamatoria nasal y bronquial.

Introducción

Tanto en las sociedades industrializadas como en los países en vías de desarrollo el conjunto de enfermedades inflamatorias que afectan a la mucosa nasal (rinitis) y sinusal (rinosinusitis, poliposis nasal) tienen una alta prevalencia, representando un importante coste socioeconómico. La rinitis alérgica afecta a un 20-30% de la población general en los países industrializados, la rinosinusitis a un 10-15% y la poliposis nasal a un 2-5%. El manejo, tanto el diagnóstico como el tratamiento y su seguimiento, de estas enfermedades ha sido recientemente abordado por las guías actualmente más importantes sobre patología nasosinusal, tanto a nivel de España como internacionales: Rinitis Alérgica y su Impacto sobre el Asma (ARIA)¹⁻² y la Guía Española del Manejo del Asma³, y el Consenso Europeo sobre Rinosinusitis y Poliposis Nasal (EP³OS)⁴.

Rinitis Alérgica

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria mediada por inmunoglobulina E (IgE). Actualmente, ARIA¹⁻² clasifica la rinitis en pacientes no tratados con independencia del alérgeno causante: según la duración de los síntomas la rinitis puede ser *intermitente* (≤ 4 días o ≤ 4 semanas consecutivas) o *persistente* (>4 días y > 4 semanas consecutivas); y según el impacto sobre la calidad de vida (sueño; actividades diarias, deporte y tiempo libre; rendimiento escolar o productividad laboral; síntomas molestos) puede ser *leve* (no afectada) o *moderada-grave* (al menos un ítem afectado) (Figura 1).

La rinitis alérgica tiene una prevalencia aproximada del 20% de la población general española, yendo en aumento y afectando a todas las edades con predominio en niños y adultos jóvenes⁵. Su enorme impor-

tancia viene dada por el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes⁶, por la carga socioeconómica que representa (> 5.000 millones de euros en la Unión Europea), y la presencia de enfermedades asociadas como asma, conjuntivitis, otitis o rinosinusitis.

En la reacción alérgica, los alérgenos inducen una cascada de eventos que acaban provocando inflamación de la mucosa nasal (Figura 2). En la *fase de sensibilización* se produce una selección de linfocitos Th₂ y la producción de citocinas específicas (IL-4, IL-13) que estimulan la producción de IgE por las células plasmáticas que se unirá a receptores específicos (FcεR1) en los mastocitos. Tras una nueva exposición, el alérgeno se une a dos moléculas de IgE causando la degranulación del mastocito y la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios causando la respuesta *alérgica inmediata* (10-15 minutos) con aparición de estornudos, prurito nasal, rinorrea, con-

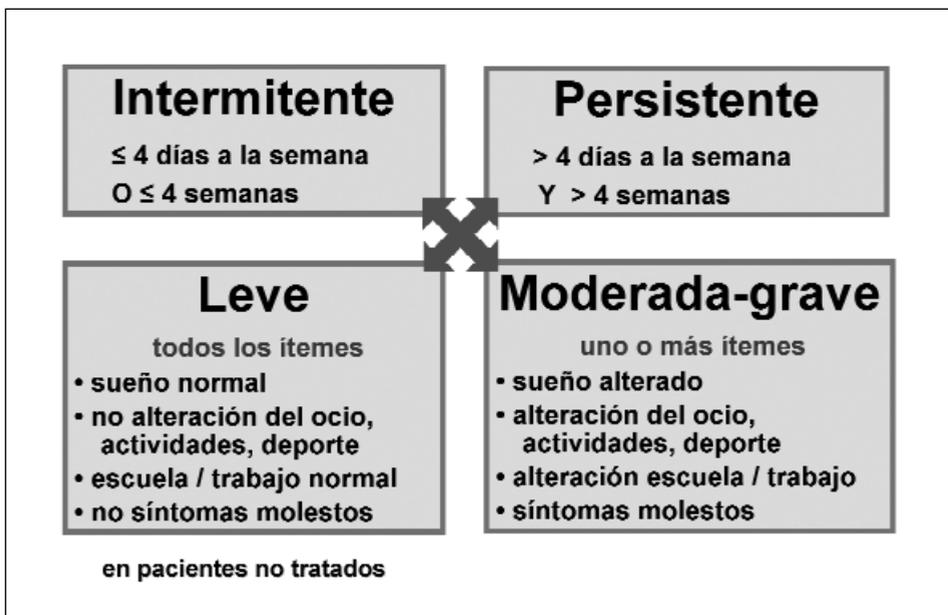


Figura 1.- Clasificación de duración y de gravedad de la rinitis alérgica según la guía ARIA 2008 (*Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma*).

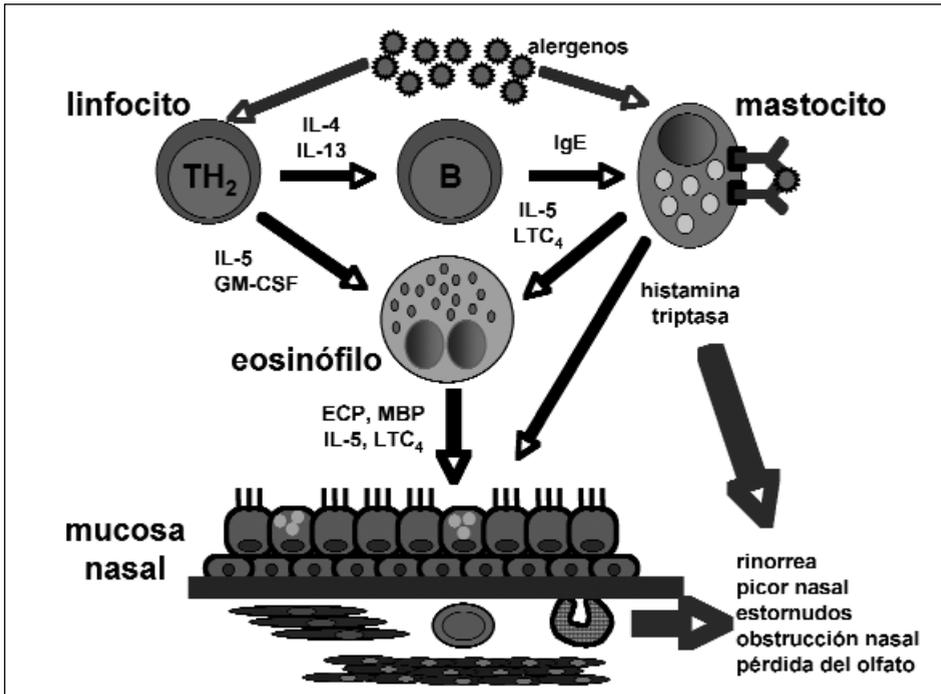


Figura 2.- Cascada de células y mediadores proinflamatorios responsables de la reacción alérgica.

gestión nasal e incluso pérdida del olfato⁷. La liberación de factores quimiotácticos (IL-5, eotaxina, RANTES, GM-CSF) provocará la aparición de una hipereosinofilia nasal, responsable principal de la *respuesta alérgica tardía* (4-8 horas) con inflamación crónica de la mucosa nasal, y que se manifiesta sobretudo por congestión nasal y rinorrea¹.

El diagnóstico se basa en la historia familiar y personal de alergia, los síntomas clínicos, la exploración física y las pruebas alérgicas. Una anamnesis detallada y la realización de pruebas alérgicas cutáneas o IgE específica en sangre permiten identificar, en la mayoría de los casos, el alérgeno clínicamente relevante (Figura 3). Todo paciente con rinitis debe ser investigado además sobre la posibilidad de tener asma y viceversa. Como los síntomas son muy parecidos debe

realizarse un diagnóstico diferencial con el resfriado común, la rinitis no alérgica o idiopática y la rinosinusitis crónica con o sin pólipos nasales⁴.

Según ARIA, los 4 pilares del tratamiento son la educación del paciente, la evitación alérgica, el uso de fármacos y de vacunas alérgicas (Figura 4). El médico debe educar al paciente sobre su enfermedad, sus causas y como evitarlas, las medidas preventivas y el uso correcto de los fármacos y de terapias prescritas¹⁻².

La primera medida y más efectiva para prevenir y controlar la rinitis alérgica es *evitar la exposición* al alérgeno responsable (ácaros del polvo, animales domésticos, pólenes) aunque muchas veces esta no es una tarea sencilla. Los fármacos para el trata-

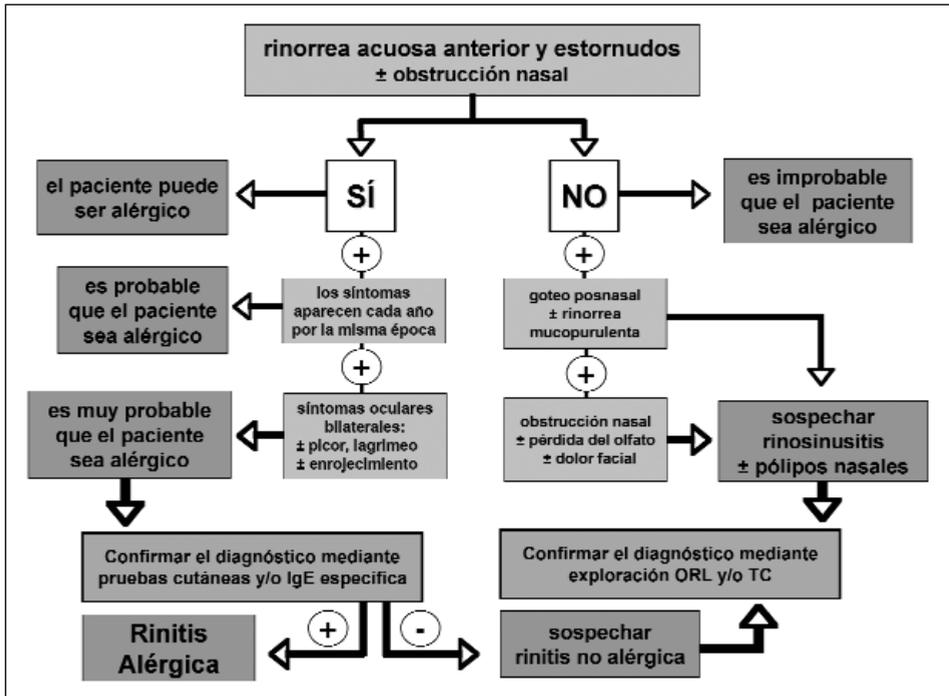


Figura 3.- Bases del diagnóstico clínico de la rinitis alérgica y la rinosinusitis crónica con/sin pólipos nasales según la guía GEMA 2009.

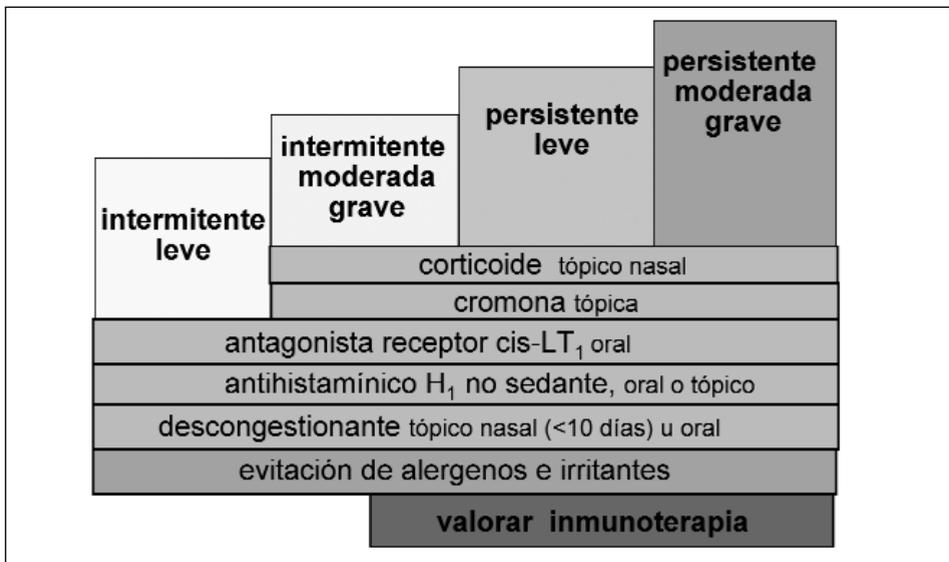


Figura 4.- Esquema escalonado de tratamiento de la rinitis alérgica según la guía ARIA 2008 (*Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma*).

miento sintomático incluyen sobretodo antihistamínicos, corticoides, decongestionantes nasales, antileucotrienos, aunque también anticolinérgicos y cromonas⁸. Los *antihistamínicos* de segunda generación son altamente seguros (poca somnolencia) y eficaces en reducir prurito, estornudos, rinorrea y los síntomas oculares, pero tienen poco efecto sobre la obstrucción nasal. Los *corticoides nasales* son eficaces sobre todos los síntomas nasales (sobretodo la obstrucción) y oculares de la rinitis. Son fármacos muy seguros con efectos adversos sistémicos casi inexistentes y locales leves (epistaxis o costras). Debe tenerse en cuenta la dosis total cuando se trata tanto la rinitis como el asma con corticoides tópicos. Los corticoides orales sólo se administran en rinitis graves resistentes al tratamiento habitual. Los *descongestionantes nasales* son eficaces contra la obstrucción nasal y pueden usarse en forma tópica (máximo 7-10 días) o por vía oral (no en hipertensión). Los *antagonistas de los receptores de leucotrienos* son eficaces sobre todos los síntomas de la rinitis pero son menos potentes que los corticoides. Están indicados sobretodo en la asociación de rinitis y asma alérgicos. La *inmunoterapia específica*, tanto en su forma subcutánea como sublingual deglutida, está indicada tanto en la rinitis por polen como por ácaros. La inmunoterapia subcutánea debe ser realizada por personal especializado por posibles reacciones sistémicas graves, mientras la inmunoterapia sublingual deglutida, con una eficacia similar, presenta una mayor seguridad. La inmunoterapia en comprimidos a dosis fijas está en fase de desarrollo. La indicación de la inmunoterapia debe considerarse sobretodo en los casos más graves, cuando el paciente está sensibilizado a un solo alergeno clínicamente relevante y cuando el tratamiento farmacológico no ha sido lo suficientemente efectivo.

Rinitis y asma grave

Diversos estudios epidemiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos han demostrado la asociación entre rinitis y asma^{1,9-10}. Una tercera parte de los pacientes con rinitis tienen asma mientras la mayoría de los pacientes con asma tienen rinitis¹¹, apareciendo el concepto de "*una única vía, una única enfermedad*". En nuestro país, los estudios "Oneair" en alergología¹², "Rinair" en neumología¹³ y "Rinoasmair" en atención primaria¹⁴ muestran una prevalencia de rinitis en sujetos con asma del 71% y 90%¹⁵. Aunque se ha observado una correlación entre la gravedad de la rinitis y del asma¹⁶⁻¹⁷, algunos estudios demuestran que la asociación de rinitis y asma es más frecuente en pacientes jóvenes siendo su asma menos grave¹³⁻¹⁴. En el estudio Ibérico (España y Portugal) el 49% de los pacientes con rinitis alérgica padecían asma¹⁸. Hay una relación temporal entre el comienzo de la rinitis alérgica y el asma, precediendo habitualmente la rinitis al desarrollo de asma¹⁹, habiéndose demostrado también en España un incremento paralelo en la prevalencia de asma y rinitis²⁰. Tanto la rinitis alérgica como la no alérgica son un factor de riesgo para padecer asma^{11,21} y existen diferentes estudios que demuestran que la rinitis agrava el asma y aumenta el consumo de recursos sanitarios^{16,22-23}.

Diferentes estudios avalan la unión fisiopatológica entre asma y rinitis²⁴, habiéndose demostrado también cambios inflamatorios en la mucosa bronquial de los pacientes no asmáticos con rinitis alérgica²⁵ e inflamación eosinofílica nasal en los pacientes asmáticos sin clínica nasal²⁶. Una reciente revisión de la relación entre rinitis y asma propone niveles de evidencia y grados de recomendación en cuanto a sus nexos patogénicos y terapéuticos²⁷.

Siempre debe tenerse en consideración el objetivo de tratar la rinitis y el asma en un misma estrategia combinada, ya que un correcto tratamiento de la rinitis

puede mejorar los síntomas, la necesidad de fármacos y la propia evolución del asma y, a la inversa, un correcto tratamiento del asma puede mejorar la rinitis²⁷. Algunos medicamentos son eficaces tanto en el tratamiento de la rinitis como del asma (corticoides, anti-leucotrienos) mientras que otros sólo son eficaces en la rinitis (antagonistas adrenérgicos α) o en el asma (agonistas β). Otros fármacos son más eficaces en la rinitis (antihistamínicos H₁) que en el asma.

Aunque es necesario realizar más estudios, el tratamiento de la rinitis con corticoides nasales parece mejorar la presencia concomitante de asma²⁸⁻²⁹. Los corticoides nasales han demostrado ser muy seguros pero dosis altas de estos fármacos por vía inhalada pueden presentar efectos secundarios³⁰, por lo que la administración combinada de corticoides nasales e inhalados puede potenciar sus efectos secundarios. También hay datos que sugieren que el tratamiento preventivo o en estadios precoces de la rinitis alérgica puede prevenir la aparición de asma y su gravedad.

Rinosinusitis crónica y poliposis nasal

La rinosinusitis crónica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasosinusal, impidiendo la correcta ventilación y drenaje de los senos paranasales debido al bloqueo del complejo ostiomeatal. La poliposis nasal constituye una enfermedad dentro de la rinosinusitis crónica con hiperplasia de la mucosa de los senos paranasales hacia la cavidad nasal^{4,31}. La rinosinusitis crónica afecta a un 8-10% de la población y la poliposis nasal a un 2-4% con un predominio (2 a 1) en los hombres, con un gran impacto en la calidad de vida³²⁻³³. Según el estudio OLFACAT, un 5% de la población catalana, y por extrapolación de la española, ha sido diagnosticado de rinosinusitis crónica por su médico.

No se conoce cual es la causa responsable de la aparición de los pólipos nasales. La teoría inflamatoria está sustentada en el hallazgo de eosinófilos, mastocitos, células plasmáticas y citoquinas en el moco y tejido de los pólipos nasales. En los pólipos, sobretodo en los asociados a asma e intolerancia a los AINES, los niveles de ciclooxigenasa 2 y prostaglandina E₂ están disminuidos mientras los de cisteinil-leucotrienos están aumentados³⁴. También se ha observado la presencia de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y gérmenes anaerobios en la rinosinusitis crónica. El aumento de la IgE específica frente a enterotoxinas estafilocócicas en estos pacientes sugiere un posible papel de estos superantígenos en la poliposis nasal³⁵. Aunque se ha especulado mucho sobre los hongos como posible causa de los pólipos nasales, pruebas científicas recientes van en contra de un papel importante de estos microorganismos en la poliposis nasal.

El diagnóstico de rinosinusitis crónica sin/con poliposis nasal se basa en la historia clínica, la exploración clínica y el diagnóstico por la imagen, debiéndose realizar siempre un cuestionario para descartar alergia. Los síntomas principales de la rinosinusitis son la obstrucción nasal, la rinorrea anterior y/o posterior, la pérdida parcial o total del sentido del olfato y la presión o dolor facial. La obstrucción nasal o la rinorrea anterior o posterior conjuntamente a la pérdida del olfato (anosmia o hiposmia) establece la sospecha de poliposis nasal. La exploración de las fosas nasales debe realizarse idealmente mediante endoscopia nasal y la prueba de imagen más fidedigna para patología inflamatoria es la tomografía computerizada. Sirve para revelar cambios mucosos en el complejo ostiomeatal, identificar la extensión de la enfermedad y detallar la anatomía en los casos en que está indicada la cirugía. La resonancia nuclear magnética se emplea sólo cuando existe la sospecha de complicaciones oculares o intracraneales. La radiografía simple de senos paranasales no aporta ninguna información añadida.

En la poliposis nasal el sentido del olfato se afecta precozmente incluso antes de que los pólipos sean visibles en las fosas nasales. Siempre debe realizarse una evaluación del sentido del olfato ya sea mediante anamnesis o por olfatometría subjetiva. Existen diferentes técnicas como la de UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification test*) y la de CCCRC (*Connecticut Chemosensory Clinical Research Center*) en estados Unidos, o las olfatometrías de Sniffin' Sticks (Alemania) y BAST-24 (*Barcelona Smell Test*) en Europa. Esta última es la única prueba olfatométrica validada para población española y mediterránea³⁶.

Según el consenso europeo sobre rinosinusitis y poliposis nasal (EP³OS) la rinosinusitis crónica sin poliposis nasal leve se recomienda tratar la rinosinusitis leve con lavados nasales y corticoides nasales (doble dosis que en rinitis alérgica) y seguir con este tratamiento indefinidamente si consigue controlarse la enfermedad.

Si el control no es bueno o la rinosinusitis es moderada/grave puede aumentarse la dosis de corticoides nasales y añadir un macrólido (pauta larga en dosis baja). Si se controla la enfermedad se sigue con el tratamiento pero sino debe valorarse la intervención quirúrgica (cirugía endoscópica nasosinusal). Tras la cirugía debe mantenerse siempre el mejor tratamiento médico posible para evitar la recidiva (Figura 5)³⁷⁻³⁸.

En la rinosinusitis crónica con poliposis nasal leve se recomienda el uso de lavados nasales con suero salino y corticoides tópicos nasales. Los corticoides tópicos deben ser utilizados como terapia diaria continua y prolongada (meses e incluso años). En la poliposis moderada debe aumentarse la dosificación de corticoides tópicos o aplicarlos en gotas nasales. Si la poliposis es grave (síntomas graves, asma, intolerancia AINEs) o el tratamiento previo no es eficaz debe valorarse el añadir una tanda corta de corticoides orales cuando sea

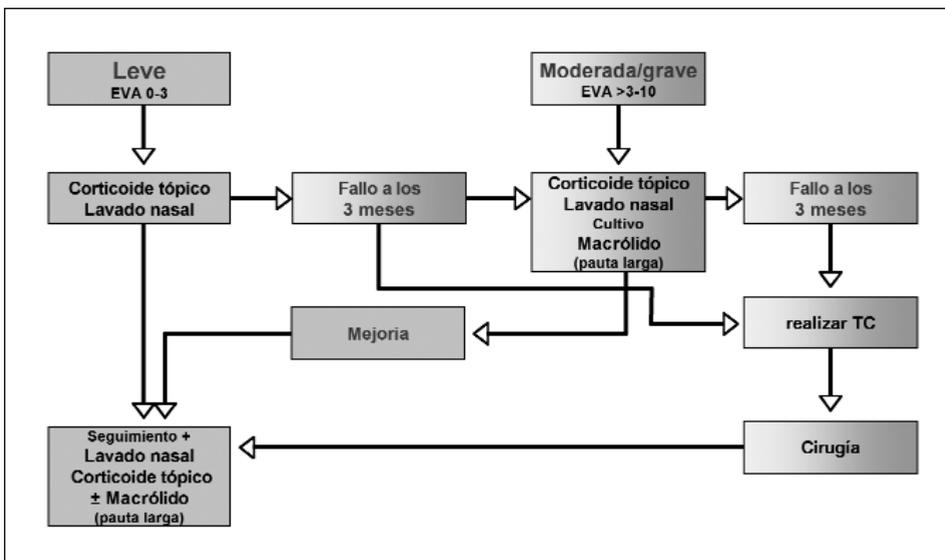


Figura 5.- Esquema de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la rinosinusitis crónica sin pólipos nasales según las guías EP³OS 2007 (*European consensus on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*).

preciso (máximo 2-4 al año). Finalmente, si el tratamiento médico no resulta eficaz debe valorarse la cirugía endoscópica nasosinusal. Tras la cirugía debe mantenerse siempre el tratamiento el mejor tratamiento médico posible (sobre todo corticoides nasales y orales) para evitar la recidiva (Figura 6)³⁷⁻³⁸.

Rinosinusitis crónica / poliposis nasal y asma grave

Con frecuencia, la rinosinusitis crónica / poliposis nasal se asocia a otras enfermedades como el asma, la intolerancia a AINEs, la rinitis alérgica y no alérgica o la fibrosis quística. Más recientemente, se ha observado también su asociación en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)³⁹ o con bronquiectasias⁴⁰. Los pólipos nasales afectan al 15-20% de los asmáticos adultos y a más del 90% de los

pacientes con asma e intolerancia a AINEs (triada de Samter o de Widal). Un 30% de los pacientes con poliposis nasal son atópicos, porcentaje similar al de la población general. Aunque se conoce la coexistencia de los pólipos nasales y el asma y se acepta su estrecha relación patológica, existe una necesidad evidente de estudios controlados aleatorizados que evalúen el efecto del tratamiento médico y quirúrgico de la poliposis nasal sobre el asma⁴¹.

En pacientes asmáticos, la rinosinusitis crónica es más grave⁴², presenta una mayor afectación sinusal a la radiología⁴³ y ocasiona un mayor uso de recursos sanitarios⁴⁴. También se ha visto que los pacientes con rinosinusitis crónica / poliposis nasal tienen un asma más grave⁴⁵ y tienen una calidad de vida más alterada⁴⁶.

Estudios recientes nos hacen pensar que la pérdida del olfato podría ser un buen marcador clínico para la gravedad tanto de la rinosinusitis como del asma. Se ha

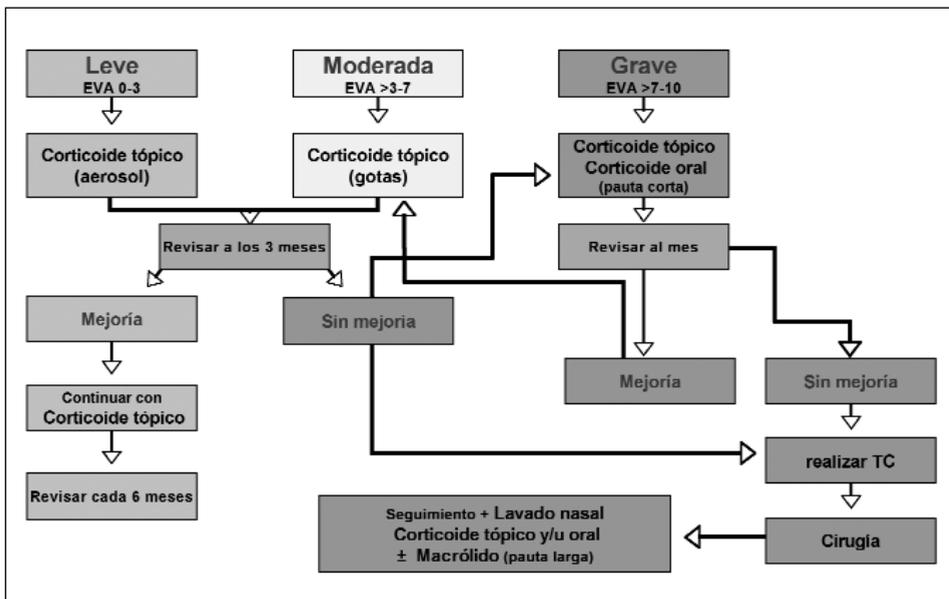


Figura 6.- Esquema de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales según las guías EP'OS 2007 (*European consensus on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*).

observado que en la rinitis alérgica, la pérdida del olfato se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad⁷, lo cual también puede observarse en pacientes con rinosinusitis crónica / poliposis nasal y bronquiectasias⁴⁰ o asma grave⁴⁵. Además, los pacientes asmáticos con rinosinusitis crónica / poliposis nasal presentan una mayor pérdida del olfato que los no asmáticos⁴⁷ y sobretudo en aquellos con asma persistente⁴⁸.

En general, el tratamiento de la poliposis nasal mediante cirugía endoscópica nasosinusal conlleva una mejoría subjetiva de los síntomas pulmonares del asma, una disminución del número de ingresos hospitalarios, de visitas al servicio de urgencias, de crisis asmáticas y de medicación necesaria para controlar la enfermedad⁴⁹. No obstante, se necesitan estudios más homogéneos, con parámetros de diagnóstico y clasificación mejor definidos para determinar el efecto real del tratamiento medico-quirúrgico de la poliposis nasal sobre la función pulmonar en pacientes asmáticos. La cirugía podría tener un efecto negativo sobre el asma en un pequeño subgrupo de pacientes con pólipos nasales cuyas características serían las de pacientes pobremente controlados de su asma.

Las publicaciones donde se evalúa cómo influye la cirugía de la poliposis nasal sobre el asma coinciden en que hay una mejoría subjetiva del asma tras la cirugía y ésta parece ser mayor en los pacientes con asma tolerante a los AINEs. Pero se requieren estudios prospectivos con alto nivel de pruebas científicas que evalúen la influencia del tratamiento médico y quirúrgico de la poliposis nasal en pacientes con asma intolerante a los AINEs.

En conclusión, debemos tener siempre presente que las enfermedades inflamatorias de la nariz (rinitis alérgica y no alérgica) y de los senos paranasales (rinosinusitis aguda, rinosinusitis crónica, pólipos nasales) pueden presentarse aisladamente o asociadas entre ellas, pero su diagnóstico, tanto en cuanto a su etiología como a su gravedad, debe ir siempre acompañado de un estudio de la patología pulmonar para identificar enfermedades asociadas (asma alérgico o no alérgico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias) con el objetivo final de elaborar una conducta terapéutica y de seguimiento unificada tanto de la patología nasal como bronquial (Figura 7).

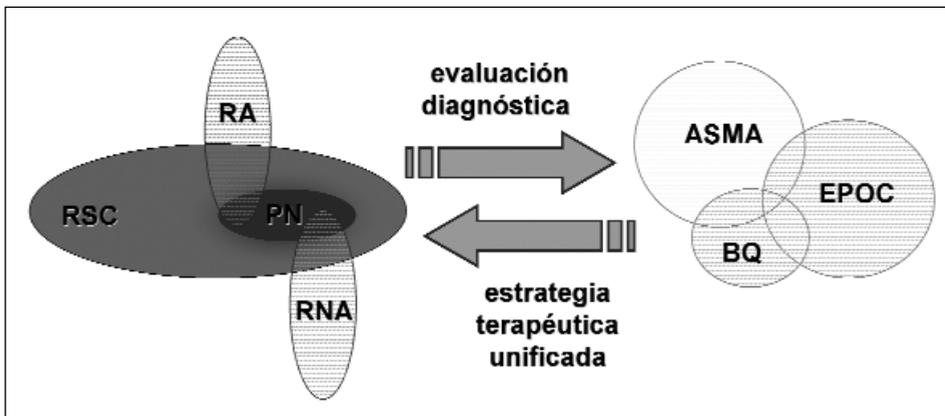


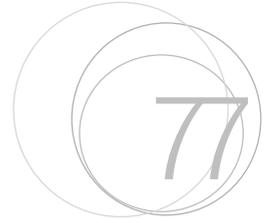
Figura 7.- Una única vía, una única enfermedad. La patología nasosinusal (RA, rinitis alérgica; RNA, rinitis no alérgica; RSC, rinosinusitis crónica; PN, poliposis nasal) suele asociarse con la patología pulmonar (asma; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BQ, bronquiectasias). Por ello, tanto su diagnóstico, como su tratamiento y seguimiento deben efectuarse de forma unificada.

Bibliografía

1. Bousquet J, N Khaltaev, A Cruz, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008a; 63 (Suppl 86): 8-160.
2. Bousquet J, J Reid, C van Weel, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy* 2008b; 63: 990-6.
3. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2009. *Arch Bronconeumol* 2009; 45 (Supl. 7): 1-36.
4. Fokkens WJ, V Lund, J Mullol, on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. EP30S 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology* 2007; Suppl 20: 1-136.
5. Navarro A, C Colás, E Antón, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain (*Alergológica* 2005). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19 (Supl 2): 7-13.
6. Canonica GW, J Mullol, A Pradaliere, A Didier. Patient perceptions of allergic rhinitis and Quality of Life: findings from a survey conducted in Europe and the United States. *WAO Journal* 2008; 1: 138-44.
7. Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, et al. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope* 2009; 119: 233-8.
8. Bousquet J, P van Cauwenberge, and members of the ARIA Science Committee. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis. *ARIA Update* (in collaboration with GA2LEN). *Allergy* 2006; 61: 1086-96.
9. Togias, A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1171-83.
10. Bousquet J, J Haughney, J Lötvall, et al. CARMA, the Combined Asthma and Rhinitis Management Alliance – An ARIA, EAACI, EFA, GA2LEN, IPCRG alliance to implement ARIA in primary care and patients. *Allergy* 2010 [En prensa]
11. Leynaert B, C Neukirch, S Kony, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 86-93.
12. Navarro AM, AL Valero, B Juliá, S Quirce. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending clinics: ONEAIR Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18: 233-8.

13. Castillo JA, J Mullol. Comorbilidad de rinitis y asma en España (Estudio RINAIR). *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 593-9.
14. Castillo JA, J Molina, A Valero, J Mullol. Prevalence and characteristics of rhinitis in asthmatic patients attended in Primary Care in Spain (RINOASMAIR Study). *Rhinology* 2010; 48:35-40.
15. Mullol J, A Valero, I Alobid, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Update (ARIA 2008). The perspective from Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 327-34.
16. Price D, Q Zhang, VS Kocevar, DD Yin, M Thomas. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 282-7.
17. Bousquet J, C Bachert, GW Canonica, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 : 428-33.
18. Pereira C, A Valero, C Loureiro, et al. Iberian study of aeroallergens sensitisation in allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 38: 186-94.
19. Linneberg A, NH Nielsen, L Frolund, F Madsen, A Dirksen, T Jorgensen. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002; 57: 1048-52.
20. Arnedo-Pena A, L García-Marcos, G García-Hernández, et al. Time trends and geographical variations in the prevalence of symptoms of allergic rhinitis in 6-7-year-old children from eight areas of Spain according to the ISAAC. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 229-36.
21. Guerra S, DL Sherrill, FD Martínez, RA Barbee. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 419-25.
22. Bousquet J, S Gaugris, VS Kocevar, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 723-7.
23. Sazonov Kocevar V, J Thomas 3rd, L Jonsson, et al. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy* 2005; 60: 338-42.
24. Van Cauwenberge P, Watelet J-B, Van Zele T, et al. and members of GA2LEN Workpackages 3.2. and 3.3. Does rhinitis lead to asthma? *Rhinology* 2007; 45: 112-21.
25. Boulay ME, LP Boulet. Lower airway inflammatory responses to repeated very-low-dose allergen challenge in allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1441-7.
26. Gaga M, P Lambrou, N Papageorgiou, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 663-9.
27. Cruz AA, T Popov, R Pawankar, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy* 2007; 62 (Supl 84): 1-41.

28. Taramarcaz P, PG Gibson. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (4): CD003570.
29. Taramarcaz P, Gibson PG. The effectiveness of intranasal corticosteroids in combined allergic rhinitis and asthma syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1883-9.
30. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-55.
31. Thomas M, B Yawn, D Price, V Lund, J Mullol, W Fokkens, on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EP30S Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007—a summary. *Prim Care Resp J* 2008; 17: 79-89.
32. Alobid I, M Bernal-Sprekelsen, J Mullol. Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: the role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient's quality of life. *Allergy* 2008; 63: 1267-79.
33. Alobid I, JM Guilemany, J Mullol. The impact of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in quality of life. *Front Biosci* 2009; E1: 269-76.
34. Guilemany JM, J Roca-Ferrer, J Mullol. Cyclooxygenases and the pathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 219-26.
35. Bachert C, Van Braune N, E Toskala, et al. Important research questions in allergy and related diseases: 3 - Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis – a GA2LEN study. *Allergy* 2009; 64: 520-33.
36. Cardesín A, I Alobid, P Benítez, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006; 44: 83-9.
37. Alobid I, J Mullol. Management of rhinosinusitis today. *Clin Pulm Med* 2008; 15: 332-41.
38. Mullol J, A Obando, L Pujols, I Alobid. Corticosteroid treatment in chronic rhinosinusitis: the possibilities and the limits. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009; 29: 657-68.
39. Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DM, et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy. *Allergy* 2008; 63 :261-7.
40. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, et al. United airways again: High prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy* 2009; 64: 790-7.
41. Mariño F, I Alobid, JM Guilemany, A Obando, J Mullol. Tratamiento medico y quirúrgico de la poliposis nasal. Efecto sobre el asma. *Rev Rinol* 2009; 9: 26-32.
42. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992; 102 (Suppl 57):1-18.



43. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 73-80.
44. Ceylan E, Gencer M, San I. Nasal polyps and the severity of asthma. *Respirology* 2007; 12: 272-6.
45. Staikūnienė J, S Vaitkus, LM Japertienė, S Ryškienė. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44: 257-64.
46. Alobid I, P Benítez, M Bernal-Sprekelsen, JM Guilemany, C Picado, J Mullol. The impact of asthma and aspirin sensitivity on quality of life of patients with nasal polyposis. *Qual Life Res* 2005; 14: 789-93.
47. Benítez P, I Alobid, J de Haro, et al. A short course of oral prednisone followed by long term intranasal budesonide is an effective treatment for severe nasal polyps. Comparative study of various methods of assessment. *Laryngoscope* 2006; 116: 770-5.
48. Alobid I, S Cardelús, L Pujols, et al. The impact of asthma on the sense of smell in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* [En revisión]
49. Hellings PW, Hens G. Rhinosinusitis and the lower airways. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 733-40.