

RELACIÓN ENTRE RINITIS y ASMA: ¿ESTA TODO DICHO?*THE RELATIONSHIP BETWEEN RHINITIS AND ASTHMA: IS THAT ALL?*

María Fernanda Agresta; Ricardo J. Saranz; Natalia A. Lozano; Alejandro Lozano

Resumen

La relación entre la vía aérea superior e inferior ha sido observada desde inicios del siglo XX pero se ha investigado en profundidad en los últimos años.

La rinitis y el asma son enfermedades que coexisten frecuentemente. Su interrelación está sustentada por evidencias epidemiológicas, anátomo-fisiológicas, inmunopatológicas, clínicas y terapéuticas mayoritariamente investigadas para la rinitis alérgica.

Rinitis y asma se asocian con una frecuencia superior a la esperada por el azar para cada una de ellas. Numerosos estudios consideran a la rinitis como un factor de riesgo para el desarrollo de asma. Asimismo, la gravedad de la rinitis se ha correlacionado directamente con la gravedad del asma aunque son menos las evidencias que demuestran el impacto inverso.

Diferentes observaciones experimentales y clínicas han sugerido la hipótesis de unidad entre el tracto respiratorio superior e inferior. Se sugiere que rinitis y asma son diferentes facetas de un amplio proceso inflamatorio sistémico que afecta la vía aérea en su conjunto.

El tratamiento de la rinitis produce simultáneamente un efecto favorable sobre los síntomas de asma concurrentes y mejoría en la función pulmonar e hiperreactividad bronquial.

En este artículo, se revisan las más relevantes evidencias epidemiológicas, genéticas y clínicas que vinculan la rinitis y el asma, los posibles mecanismos de la interacción nariz-pulmón y las bases racionales de un tratamiento conjunto que sostienen la hipótesis de la "vía aérea única, una sola enfermedad" y se destacan los aspectos aún no definitivamente aclarados sobre el tema.

Palabras claves: Rinitis alérgica, rinitis no alérgica, hiperreactividad bronquial, interrelación, epidemiología.

Summary

The link between upper and lower airways has been observed in the past, but only carefully investigated during the last years.

Allergic rhinitis and asthma are often comorbid conditions. Its relationship is supported by epidemiological, anatomical and physiological, immunopathological, clinical and therapeutic studies, mostly related to allergic rhinitis.

Rhinitis and asthma occur together at rates that greatly exceed what would be expected from the baseline prevalence of each disorder alone. Many researchers have considered rhinitis as a risk factor for developing asthma. Also, the severity of rhinitis has been directly correlated with the severity of asthma although less evidence supporting the reverse impact.

Different clinical and experimental observations suggested the hypothesis of the unity of upper and lower respiratory tract. Evidence suggests that rhinitis and asthma are different facets of a broader systemic inflammatory process involving upper and lower airways.

Treatment of rhinitis simultaneously produces a favorable effect on symptoms of asthma and concurrent improvement in lung function and bronchial hyperresponsiveness.

In this article, we review the most relevant epidemiological, genetic and clinical evidence linking rhinitis and asthma, the possible mechanisms of the nose-lung interaction and the rational basis of a set treatment that support the hypothesis of "one airway, one disease" considering aspects not yet clarified on the subject.

Key words: Allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, bronchial hyperresponsiveness, interrelation, epidemiology.

*Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola. Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Argentina. Oncativo 1248, Barrio General Paz, X5004FHP, Córdoba, Argentina. TE: 0351- 4142140
Correspondencia: Ricardo J. Saranz. Servicio de Alergia e Inmunología- Clínica Universitaria Reina Fabiola. Oncativo 1248 - X5004FHP- Córdoba, Argentina. e-mail: rsaranz@arnet.com.ar

Introducción

La rinitis es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal, caracterizada por rinorrea, estornudos, obstrucción y/o prurito nasal, que adquiere relevancia por su elevada prevalencia y por el compromiso en la calidad de vida de quienes la padecen. ^(1,2)

La relación entre la vía aérea superior e inferior ha sido observada desde principios del siglo pasado ⁽³⁾, pero se ha investigado en profundidad en la últimas dos décadas. Más del 80% de los pacientes con asma tienen rinitis y 10 a 40% de los que padecen rinitis tienen asma, por lo que muchos autores han sugerido la hipótesis de “una vía aérea única una sola enfermedad” como expresión de una entidad anátomo-patológica indivisible. ^(1,2,4-7)

Inicialmente, rinitis y asma fueron consideradas como enfermedades disociadas. A mediados del siglo XX, nuevas evidencias epidemiológicas establecieron la relación en una etapa de causalidad considerando a la rinitis como un factor de riesgo “causal” de asma. Con las últimas comprobaciones, la relación cursa en la actualidad una fase de identidad en que ambas patologías no parecen ser enfermedades confinadas al órgano correspondiente, sino un desorden común de todo el tracto respiratorio con manifestaciones clínicas diferentes. ⁽⁸⁾

La relación entre la vía aérea superior y la inferior reviste interés fisiológico, epidemiológico y clínico y tiene directas implicancias terapéuticas, basado en un concepto holístico.

La presente revisión tiene los siguientes objetivos:

1. Examinar las evidencias epidemiológicas y genéticas que vinculan la rinitis y el asma.
2. Discutir la relación clínica entre ambas enfermedades con particular énfasis en el impacto de la rinitis sobre el control del asma.
3. Describir las alteraciones pulmonares subclínicas en pacientes con rinitis sin asma.
4. Detallar los mecanismos de interacción nariz-pulmón, con especial énfasis en la consideración de la alergia como una enfermedad sistémica.
5. Analizar el impacto del tratamiento de la rinitis sobre el asma.

Para cada uno de los objetivos se analizarán las evidencias que explican la relación y se destacan los aspectos aún no dilucidados que necesitan futuros estudios para su definitivo esclarecimiento.

1. Evidencias epidemiológicas y genéticas

Lo que se conoce:

- *La rinitis alérgica es ubicua en pacientes con asma.*
- *La existencia de rinitis incrementa la posibilidad de tener asma coexistente.*
- *La rinitis es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma.*

- *Rinitis y asma pueden ser la expresión clínica de genes compartidos.*

1.1 La rinitis es altamente frecuente en pacientes con asma

Rinitis y asma coexisten de un modo más frecuente que lo esperado para cada condición por separado. ⁽¹⁾ Un alto porcentaje de individuos con asma padece simultáneamente rinitis. En tres grupos de pacientes con asma de diferentes edades estudiados por Kapsali y cols. ⁽⁹⁾, el rango de prevalencia de rinitis varió entre 85.1% y 94,3%.

La frecuencia de rinitis no estaría influida por el fenotipo de asma ya que ésta usualmente ocurre en más del 75% de los pacientes con asma alérgica y en más del 80% de aquellos con asma no alérgica. ⁽¹⁾

Un estudio epidemiológico que incluyó más de 18.000 pacientes entre 16 y 75 años, aporta datos menos contundentes: entre los que tuvieron diagnóstico de asma el 63.9% asociaron rinitis alérgica (RA), el 39,8% rinitis crónica y el 8,4% rinosinusitis crónica. ⁽¹⁰⁾

1.2 La presencia de rinitis incrementa la posibilidad de padecer asma

Leynaert, y cols. ⁽¹¹⁾, observó, en un estudio multicéntrico y multinacional de más de 10.000 pacientes adultos de la European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), una prevalencia de asma entre 7,6% al 22,6% para los encuestados con síntomas de rinitis comparado con pacientes sin rinitis en quienes la prevalencia del asma fue del 1% a 6%. Concluyó que la prevalencia de asma fue 6 veces mayor en los sujetos con rinitis que en aquellos sin esta enfermedad. Asimismo un estudio de más de 139.000 niños en edad escolar, demostró una mayor incidencia de asma en niños con rinitis en comparación con niños sin rinitis siendo de 20.8% vs 7.7% en niños de 6-7 años; 13.5% vs 4.0% a los 13-14 años y de 12.4% vs 3.8% en adolescentes de 16-17 años. ⁽¹²⁾

Se sugiere que el diagnóstico de asma es más probable entre los afectados de rinitis alérgica en relación al tipo y número de sensibilizaciones y que asma y rinitis se manifiestan como asociación co-mórbida tanto en individuos alérgicos como no alérgicos. ⁽¹³⁾

1.3 Rinitis como factor de riesgo para el desarrollo de asma

Si se considera el concepto integral, la rinitis como factor de riesgo de asma no implica necesariamente causalidad sino que debe explicarse en el contexto de una manifestación secuencial en que los síntomas de rinitis preceden a los de asma. ⁽⁸⁾ Adultos jóvenes con rinitis tienen un riesgo tres veces superior de desarrollar asma comparado con

individuos normales. En un estudio longitudinal de aproximadamente 1000 estudiantes, Settupane y cols.⁽¹⁴⁾ observaron que la prevalencia de asma 23 años después del reclutamiento fue del 10,5% en aquellos que tenían rinitis alérgica y solo del 3,6% entre los que no la padecían.

La rinitis es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma, tanto en atópicos como no atópicos.⁽¹⁵⁾ En un estudio longitudinal Shaaban, y cols.⁽¹⁶⁾, observó que, en comparación con sujetos sanos, los pacientes con rinitis alérgica tuvieron un riesgo relativo 3,65 veces mayor de desarrollar asma y aquellos con rinitis no alérgica de 2,75. Así, los pacientes con rinitis, tienen más riesgo de desarrollar asma, independientemente de su etiología.

Ambas formas de rinitis, alérgica y no alérgica, se asocian a mayor riesgo de padecer asma también en la infancia. Chawes y cols.⁽¹⁷⁾, observó asma con igual frecuencia en niños preescolares con rinitis alérgica y no alérgica, lo que sugiere una relación entre las vías respiratorias superior e inferior más allá de la inflamación ligada a la condición de alergia.

1.4 Vínculo genético entre rinitis y asma

La rinitis usualmente coexiste y precede al desarrollo de asma; sin embargo, esa asociación no abarca la totalidad de quienes padecen asma o rinitis.⁽¹⁸⁾

La genética del asma se ha estudiado ampliamente y muchos genes se asocian con el riesgo de desarrollo de asma, con la atopia y la gravedad de la enfermedad.⁽¹⁹⁾ Más recientemente se ha reconocido que el desarrollo de rinitis es dependiente de interacciones entre factores ambientales y genéticos y que éstos últimos juegan un papel importante con una heredabilidad estimada del 70% al 90%.⁽²⁰⁾

Mediante la herramienta Phenopedia del software HuGE Navigator se han reportado 1113 genes para asma y 199 genes para rinitis, de los cuales 23 son compartidos por ambas enfermedades.⁽²¹⁾ Es altamente probable que quienes expresen genes de manera unilateral desarrollen sólo asma o rinitis mientras que una genética compartida condicionaría que otros manifiesten ambas enfermedades de manera simultánea. Aún así la convergencia genética detectada hasta el momento no justifica los altos porcentajes de coexistencia entre ambas enfermedades, por lo que factores ambientales y epigenéticos podrían contribuir a ese efecto final de comorbilidad entre rinitis y asma.

Lo que falta conocer acerca del vínculo epidemiológico y genético entre rinitis y asma:

- *Una más precisa vinculación epidemiológica entre rinitis no alérgica y asma.*

- *La conexión genética definitiva entre rinitis y asma.*

2. Relación clínica entre rinitis y el control del asma

Lo que se conoce:

- *Estudios epidemiológicos y fármaco-económicos indican que una mayor gravedad de la rinitis puede condicionar un más difícil control del asma en quienes coexisten ambas enfermedades.*
- *Evidencias clínicas directas demuestran que el grado de severidad de la rinitis en individuos con asma contribuye a una mayor severidad de la enfermedad asmática.*

2.1. Evidencias indirectas de estudios epidemiológicos y fármaco-económicos

La existencia de rinitis en pacientes con asma tiene un fuerte impacto sobre los costos sanitarios directos e indirectos⁽²²⁾. Halpern y cols.⁽²³⁾ demostraron que los pacientes con asma y rinitis asociada, tuvieron mayor número de consultas ambulatorias, hospitalizaciones y consumo de medicación anti-asmática que aquellos que padecían asma sin rinitis, hecho observado tanto en adultos como en niños. Aunque el incremento en el uso de medicación para el asma no es el índice ideal de control de la enfermedad, es razonable inferir que solo se justifica mayor uso de fármacos cuando existe inestabilidad clínica derivada del tracto respiratorio inferior con la consecuente mayor sintomatología. Por otro lado, una publicación más reciente⁽²⁴⁾, expresa que el tratamiento de la rinitis en pacientes con asma, particularmente con esteroides inhalados intranasales, produjo una significativa reducción de las exacerbaciones del asma y el número de consultas en departamentos de emergencia. Además se ha demostrado que el tratamiento concomitante de la rinitis en individuos con asma, redujo a la mitad las visitas a salas de emergencia y hospitalizaciones por asma.⁽²⁵⁾ Esto aporta otra contundente evidencia indirecta de la relación entre la vía aérea superior e inferior.

En una cohorte de más de 9.000 niños de edad escolar, tratados por asma, con y sin rinitis, la existencia de rinitis alérgica se asoció con un 29% más de probabilidad de hospitalizaciones y de visitas al médico por asma, con mayor utilización de cursos cortos de beta-adrenérgicos y de corticosteroides orales e inhalatorios y mayores costos para el control del asma comparado con los que no manifestaron rinitis.⁽²⁶⁾ Esto justificaría la relevancia de la detección de rinitis en niños con asma frecuentemente soslayada en la práctica médica habitual.

2.2. Relación entre grado de rinitis vs gravedad del asma

Bresciani y cols.⁽²⁷⁾, demostraron en adultos con

rinosinusitis y asma que el puntaje de síntomas nasales y el de tomografía computada (TC) de senos paranasales fue superior en aquellos con asma grave respecto a los casos clínicos leves-moderados. Como hallazgo objetivo, la extensión del compromiso sinusal medido por TC fue directamente proporcional al puntaje de gravedad clínica del asma.

Una reciente investigación⁽²⁸⁾ valoró el control del asma en pacientes de 12 a 45 años, mediante cuestionarios validados de calidad de vida relacionada al asma; la puntuación media del cuestionario de control de asma (ACQ) fue mayor en pacientes con rinitis alérgica ($1,58 \pm 1,05$) y no alérgica ($1,66 \pm 0,09$) que en aquellos sin rinitis ($1,13 \pm 1,09$, $p < 0,001$). La presencia de rinitis co-mórbida implicó un riesgo casi dos veces mayor de asma no controlada y ambos fenotipos de rinitis, alérgica o no alérgica, tuvieron un impacto adverso sobre el control y la calidad de vida de los pacientes con asma.

La existencia de rinitis alérgica condiciona un peor control del asma en la infancia de Groot y cols.⁽²⁹⁾ evaluaron el control del asma en 206 pacientes de entre 5 y 18 años, con y sin rinitis alérgica concomitante, por cuestionario y medición de la inflamación a través la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO). Los niños con rinitis alérgica manifestaron un peor control del asma y mayores niveles de FeNO demostrando una relación cuantitativa entre inflamación y mayor morbilidad del asma.⁽²⁹⁾

Padilla y cols.⁽³⁰⁾ en niños de edad escolar, demostró una asociación positiva entre un mayor grado de rinitis clasificada según la guía Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) y la probabilidad de control inadecuado del asma: los niños con rinitis persistente moderada-grave tuvieron casi 8 veces mayor posibilidad de no obtener el control clínico del asma co-mórbida.

Una publicación reciente contrasta con estos hallazgos.⁽⁷⁾ El análisis comparativo de la gravedad de la rinitis por ARIA con la intensidad del asma simultánea según la guía Global Initiative for Asthma (GINA) en adultos alérgicos a ácaros demostró una falta de correlación clínica entre ambas: pacientes con asma persistente grave tuvieron casi la misma incidencia de rinitis grave que las formas intermitentes de asma.

La mayoría de los estudios⁽²⁷⁻²⁹⁾ destacan que el impacto de la rinitis sobre el asma es proporcional a su gravedad; no obstante, es probable que los resultados del impacto clínico de la rinitis sobre el asma puedan ser diferentes según las variables usadas para su comparación.

Lo que falta conocer acerca de la relación entre rinitis y control del asma:

- *Unificar la metodología de estudio para va-*

lorar la correspondencia clínica entre rinitis y asma.

- *Establecer con mayor precisión la relación clínica entre rinitis no alérgica y asma y el impacto inverso del asma sobre la gravedad de la rinitis.*

3. Anormalidades pulmonares subclínicas en individuos con rinitis sin asma

Lo que se conoce:

- *Algunos pacientes con rinitis sin asma manifiestan una exagerada reactividad bronquial inespecífica a diversos agentes como metacolina, histamina, aire frío y ejercicio.*
- *Niños, adolescentes y adultos con rinitis sin síntomas de asma presentan alteraciones subclínicas en la función pulmonar.*
- *Existen evidencias de inflamación endobronquial asintomática en pacientes con rinitis alérgica sin asma.*

3.1. Características de la reactividad bronquial inespecífica en pacientes con rinitis sin asma

La hiperreactividad bronquial (HRB) es una característica fundamental del asma pero se manifiesta en otras enfermedades respiratorias sin que se conozcan sus implicancias clínicas.⁽³¹⁾ La prevalencia de HRB inespecífica en rinitis alérgica, sin síntomas asociados de asma, varía entre 22% y 57% rango que se explica según la especificidad y sensibilidad del método de provocación bronquial utilizado.⁽³¹⁾

Este hallazgo es menos frecuente en rinitis no alérgica (RNA). Kim⁽³²⁾ demostró que la frecuencia de HRB a la metacolina en RNA es inferior a la observada para RA (25,5% vs 55,7% respectivamente) y que la inflamación nasal persistente aumenta el riesgo de HRB sólo en presencia de atopía. Niños preescolares con rinitis alérgica sin asma exhiben HRB a la provocación con aire frío y FeNO elevado, fenómenos no observados en RNA, lo que, en este caso, sugiere una enfermedad bronquial subclínica asociada a una inflamación alérgica común para las vías aéreas superior e inferior.⁽¹⁷⁾

Como parte de una amplia investigación, Lozano y cols.⁽³³⁾ describieron el efecto del ejercicio sobre la función nasal y pulmonar en niños con rinitis alérgica sin asma. Concluye que la prevalencia de asma inducida por ejercicio fue del 29% y que la función pulmonar se afecta más precozmente (desde los 5 minutos) que la nasal, con un aumento de la resistencia y una disminución del flujo aéreo desde los 20 minutos post esfuerzo. Se especula, que esa diferencia en el tiempo de respuesta se debe explicar más por razones anatómicas y fisiológicas que desde la fisiopatogenia.

Se desconocen las implicancias pronósticas de la existencia de HRB en pacientes no asmáticos con

rinitis. Los estudios prospectivos de seguimiento longitudinal no coinciden en asegurar que individuos con rinitis e HRB tengan mayor riesgo de desarrollo de asma. ⁽³⁴⁻³⁶⁾

3.2. Alteraciones subclínicas en la función pulmonar

Recientes evidencias demuestran anomalías subclínicas en la función pulmonar por espirometría en pacientes con rinitis sin síntomas de asma. ⁽³⁷⁻⁴³⁾ La prevalencia de dichas alteraciones depende del parámetro funcional y del valor de corte de normalidad elegido. Ciprandi y cols. ⁽³⁷⁾ observaron que un 87% de adultos con rinitis persistente moderada grave manifestaron alguna alteración en la función pulmonar considerado como criterio de anomalía un FEF 25-75% menor o igual al 80% del teórico previsto normal. Los mismos autores, más tarde, observaron que esa prevalencia disminuyó al 17,8% al restringir el umbral de anomalía del FEF 25-75% a menos del 65% del teórico normal. ⁽⁴¹⁾ (Tabla 1).

En niños y adolescentes con rinitis alérgica la prevalencia de afectación de la función pulmonar se estima entre 25% y 42%. ^(38,42,43) Un estudio realizado por nuestro grupo en niños entre 6 a 18 años con rinitis alérgica sin asma, ⁽⁴²⁾ demostró un 25% de anomalías espirométricas sin expresión clínica y contrariamente a otros autores, ^(37-41,43) que detectaron la mayor afectación en el FEF25-75%, el índice FEV1/FVC fue el más frecuentemente alterado, ya sea solo o combinado con otra variable funcional.

Recientemente hemos demostrado que la afectación funcional es directamente proporcional a la gravedad de la rinitis e independiente de la condición de atopia dado que el defecto existió tanto en rinitis alérgica como no alérgica (datos no publi-

cados). Estos hallazgos sugieren que, cuanto más grave sea la enfermedad de la vía aérea superior, mayor impacto tendría en la vía aérea inferior, aun en ausencia de asma, lo que sería propio de la condición de rinitis y no asociado a su etiología. Además sustentarían la indicación de pruebas de función pulmonar principalmente en las formas más graves de rinitis, relativizando su determinación rutinaria en grados clasificados como intermitentes y leves.

3.3. Inflamación endobronquial en pacientes con rinitis alérgica sin asma

Varios estudios demuestran inflamación eosinofílica bronquial en rinitis alérgica sin asma, determinada por esputo inducido y cuantificación de óxido nítrico exhalado ^(29,44-47) y se ha documentado la presencia de eosinófilos en las vías respiratorias superiores de asmáticos sin síntomas nasales y en bronquios de pacientes con rinitis alérgica que no presentan hiperreactividad bronquial ni signos de asma. ⁽⁴⁸⁾

En pacientes con rinitis alérgica por polen de gramíneas, luego de provocación nasal fuera de la época de polinización, se observó un aumento del número de eosinófilos y de su proteína catiónica en esputo inducido e incremento de la HRB a la metacolina en comparación con la provocación con placebo. ⁽⁴⁴⁾

Se ha reportado un aumento significativo de eosinófilos en sangre, en secreción nasal y en esputo inducido luego de provocación nasal con alérgenos en alérgicos asintomáticos, rinitis alérgica y rinitis con asma (sin diferencia entre los grupos) comparado con controles sanos. Estos hallazgos sugieren que los sujetos atópicos tienen una respuesta inflamatoria común cualquiera sea la expresión clínica, bronquial o nasal, de la patología

Tabla 1: Prevalencia de alteraciones espirométricas en rinitis alérgica según diferentes estudios

Referencia	n	Rinitis	Edad (años)	Prevalencia alteración funcional	Parámetro funcional más afectado
Ciprandi G et al Allergy 2008 37	392	P – E	20-49*	87%	FEF25-75% (<80%)
Ciprandi G et al Clin Exp Allergy 2010 38	200	P – E	8-16*	42%	FEF25-75% (<80%)
Ciprandi G et al Laryngoscope 2010 39	1539	P – E	17-56*	23%	FEF25-75% (<75%)
Mohammad Y et al Prim Care Respir J 2011 40	60	P – E	28+ 9**	16,20%	FEF25-75% (<65%)
Ciprandi G et al Allergy 2011 41	1469	P – E	18-48*	17,80%	FEF25-75% (<65%)
Ianiero L et al Arch Argent Ped 2013 42	84	P – E	6-18*	25%	FEV1/FVC (<80%)
Kessel A et al Pediatr Pulmonol 2013 43	202	P – E	11.6+3,4**	26,30%	FEF25-75% (<80%)

P: Perenne; E: Estacional; * Años (rango); ** Años (media + DS); FEF 25-75%: Flujo Espiratorio Medio Forzado entre el 25% y 75% de la Capacidad Vital Forzada.

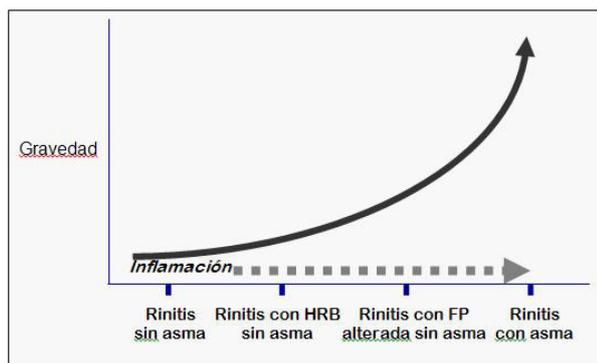
alérgica. ⁽⁴⁵⁾

La determinación de FeNO es considerada un método indirecto y no invasivo para detectar inflamación bronquial eosinofílica. Se demostró un incremento significativo de FeNO en pacientes con rinitis alérgica polínica durante la estación ⁽⁴⁶⁾ lo que indica la existencia de inflamación en la vía aérea intrabronquial proporcional a la exposición alérgica estacional en rinitis sin asma.

Un aumento de FeNO también se observó en niños no asmáticos con rinitis alérgica, con y sin HRB. ⁽⁴⁷⁾ El grupo con RA e HRB tuvo mayores niveles de óxido nítrico exhalado que el grupo de RA sin HRB (P=0,08). Esto confirma la presencia de inflamación endobronquial proporcional a la magnitud de la HRB en rinitis alérgica, aunque su valor pronóstico aún resta por determinarse.

Lo que falta conocer acerca de anomalías pulmonares subclínicas en rinitis sin asma:

- *Unificar el umbral diferencial de anomalía de los diferentes parámetros espirométricos considerados por los autores para detectar anomalías funcionales en los pacientes con rinitis.*
- *Estudiar la potencial existencia de alteraciones inflamatorias sin expresión clínica y sus características en pacientes con rinitis no alérgica sin asma.*
- *Establecer el pronóstico y la evolución natural de los pacientes con rinitis que manifiestan hiperreactividad bronquial, defectos en la función pulmonar y evidencias de inflamación subclínica endobronquial. (Figura 1)*



HRB: Hiperreactividad bronquial; FP: Función pulmonar

4. Mecanismos de interrelación entre las vías aéreas superior e inferior

Lo que se conoce:

- *Se han considerado numerosos mecanismos locales para explicar la interacción na-*

riz pulmón, pero no tienen la fortaleza de la evidencia definitiva.

- *Un fenómeno inflamatorio sistémico bidireccional mediado por eosinófilos es el más aceptado para explicar la relación entre rinitis alérgica y asma.*

4.1. Mecanismos locales

Aunque existen evidencias convincentes de que la rinitis puede influenciar el curso clínico del asma, los mecanismos por lo que ello ocurre no están completamente aclarados. Una serie de teorías han sido propuestas, para explicar esta relación, tales como la respiración bucal obligada por la obstrucción nasal, disminución de la respuesta beta adrenérgica bronquial, estimulación de un reflejo naso-sinuso-bronquial, alteración del patrón respiratorio y la propagación del contenido inflamatorio desde la nariz por aspiración al tracto bronquial.

⁽⁴⁹⁾ La inflamación de la mucosa nasosinusal podría provocar una reducción crítica de los niveles de óxido nítrico. Si bien estos mecanismos podrían ser comunes para rinitis alérgica y no alérgica, los estudios no aportan la evidencia concluyente para que ellos, por sí solos, puedan explicar la interacción nariz pulmón. ⁽⁵⁰⁾

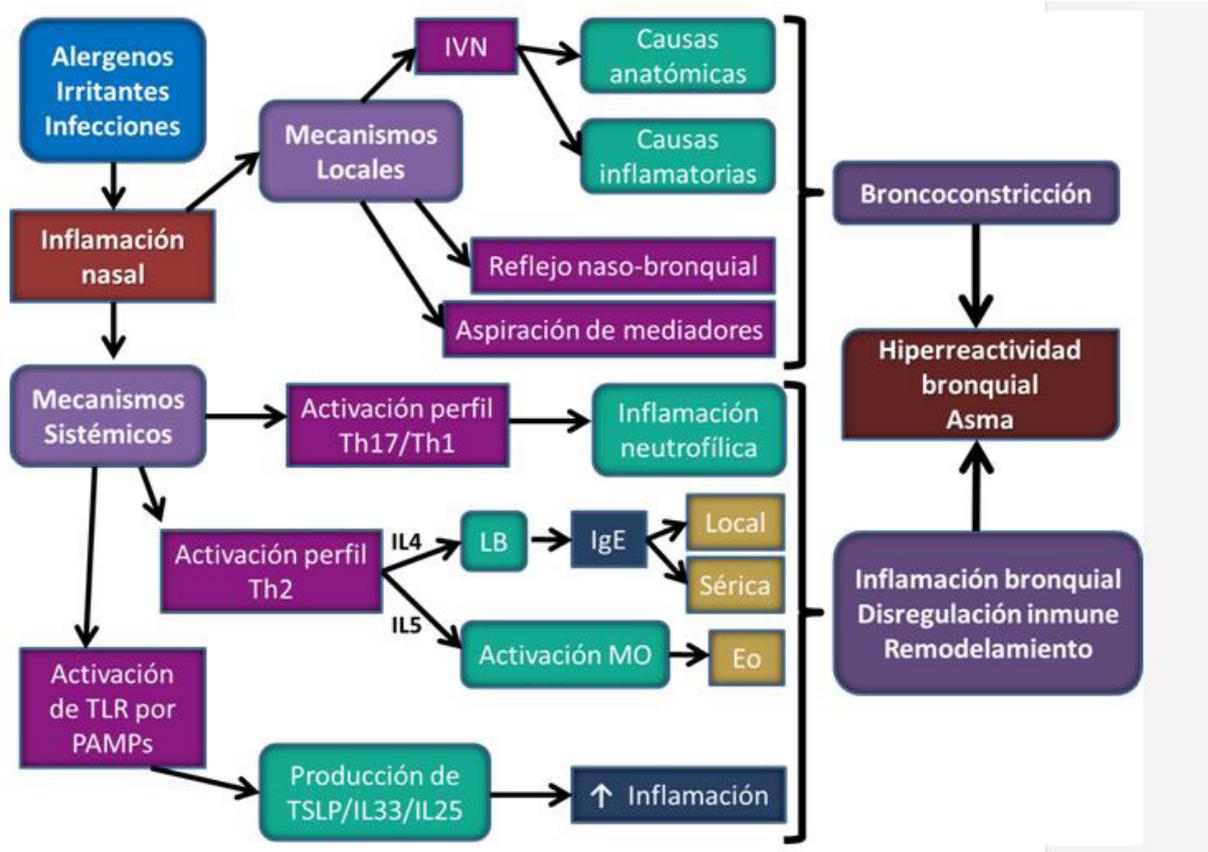
Probablemente un fenómeno inflamatorio local común a nariz y bronquios, mediado por IgE, también pueda tener un rol patogénico ⁽⁵¹⁾. Nuevos hallazgos detectan IgE en exceso in situ en mucosa nasosinusal y bronquial en individuos en quienes no se puede demostrar IgE alérgeno-específica en piel o suero, aunque su especificidad antigénica está incompletamente determinada. ⁽⁵²⁾ Superantígenos bacterianos, especialmente provenientes de *Staphylococcus aureus*, pueden inducir el cambio de isotipo de inmunoglobulina con producción de IgE alérgeno-específica en las células B de la mucosa. ⁽⁵¹⁾ En rinitis, rinosinusitis crónica y en distintos fenotipos de asma sin un mecanismo mediado por IgE demostrable, la IgE local en mucosas está adquiriendo mayor relevancia fisiopatológica. (Figura 2)

4.2. El fenómeno inflamatorio sistémico

Considerando el modelo sistémico de enfermedad alérgica, se ha establecido el concepto patogénico de diseminación hemática del fenómeno inflamatorio común con manifestaciones clínicas predominantes y variables según el órgano blanco principalmente afectado. ⁽⁵³⁾

La provocación con alérgenos en la nariz desencadena una comunicación específica entre la vía aérea y la médula ósea, a través de la señalización de citocinas hematopoyéticas, estimulando la producción de progenitores del linaje Eo-B (eosinófilo/basófilo) en la médula ósea. La migración de

Figura 2: Fisiopatogenia de la relación entre rinitis y asma



IVN: Insuficiencia ventilatoria nasal; Th: T helper; TLR: toll-like receptor; PAMPs: pathogen-associated molecular patterns; IL: Interleucina; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; LB: Linfocito B; IgE: Inmunoglobulina E; MO: Médula ósea; Eo: Eosinófilo.

esas células haciendo “homing” en bronquios, podría explicar por qué los pacientes con rinitis alérgica padecen asma o al menos, inflamación endobronquial e HRB, no siempre sintomática.⁽⁵³⁾ Este proceso puede ser inverso desde bronquio a fosas nasales. La bronco- provocación segmentaria con polen de gramíneas en sujetos con rinitis alérgica estacional produce aumento en la degranulación nasal de mastocitos y un incremento en el influjo de basófilos hacia la mucosa nasal y bronquial con simultánea elevación de niveles séricos de IL-5, efecto no observado en individuos sanos.⁽⁵⁴⁾ Estos hallazgos permiten sostener que el sitio “blanco” final del fenómeno inflamatorio alérgico es la vía aérea en su integridad y no sólo el área de la misma donde se desencadena, pero no permite explicar la interacción entre rinitis no alérgica y asma. Probablemente se correspondan con endofenotipos distintos cuyos mecanismos aun no están definitivamente clarificados. Lo que falta conocer acerca de los mecanismos de interacción nariz-pulmón:

- Establecer con mayor precisión los meca-

nismos de interrelación entre las vías respiratorias superior e inferior en ausencia de alergia.

- Analizar la posibilidad que diferentes endofenotipos de asma se relacionen con rinitis alérgica y no alérgica.

5. Vía aérea única: impacto del tratamiento de la rinitis sobre el asma

Lo que se conoce:

- El efecto de las medidas de control ambiental de alérgenos es controvertido.
- De las estrategias terapéuticas farmacológicas el uso de esteroides intranasales reviste un particular efecto favorable sobre la hiperreactividad bronquial, la función pulmonar y los síntomas de asma.
- La inmunoterapia específica con alérgenos, subcutánea y sublingual, mejora la rinitis y contribuye a modificar la evolución natural de la enfermedad alérgica.

Múltiples evidencias sugieren que, dado el estre-

cho vínculo entre rinitis y asma, la intervención terapéutica sobre la rinitis, mejora la función nasal y en consecuencia se obtiene un impacto favorable en el control del asma. ^(25, 55-57)

5.1. Controversias sobre el efecto de las medidas de control ambiental de alérgenos

La racionalidad del uso de medidas de control ambiental es que la sensibilización a aeroalérgenos constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de asma, rinitis y eccema; la exposición al alérgeno sensibilizante en pacientes alérgicos causa exacerbación de su enfermedad y su completa evitación conduce a la mejoría sintomática. ⁽⁵⁸⁾

Los principales inconvenientes son la existencia de una gran diversidad de medidas de control ambiental y que las intervenciones son difíciles de sostener en el tiempo en especial en pacientes polisensibilizados, en los que implica una mayor complejidad de las medidas de prevención. ⁽⁵⁹⁾

La mayoría de los estudios se han focalizado en la evitación alérgica como medida preventiva para el asma, pero pocos para la rinitis, y no existen estudios de control ambiental de alérgenos en rinitis que evalúen el impacto sobre la eventual progresión al asma por lo que son necesarios ensayos adecuadamente diseñados que evalúen los efectos de una intervención integral. ^(1,2)

5.2. Uso de esteroides intranasales y su impacto sobre el control del asma

Un reciente meta-análisis ⁽⁶⁰⁾ evaluó el impacto de uso de esteroides intranasales sobre variables clínicas y funcionales del asma en pacientes con rinitis alérgica. Los que utilizaron corticoides en spray nasal obtuvieron una mejoría significativa en el FEV1, la hiperreactividad bronquial a metacolina e histamina, en el puntaje de síntomas de asma y en el uso de medicación de rescate comparado con placebo. Estos hallazgos sugieren que una disminución en la inflamación de las vías respiratorias superiores podría provocar una disminución de la reactividad e inflamación en las vías respiratorias inferiores y una mejoría sintomática del asma. ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾

La aplicación intranasal de esteroides tiene un efecto favorable sobre la función pulmonar de niños con rinitis sin asma. Un estudio caso-control en niños con rinitis alérgica persistente moderada-grave por ácaros, evaluó la alteración de la función pulmonar y su mejoría luego del tratamiento con budesonida endonasal durante 3 meses. El corticoesteroide aplicado en la nariz mejoró significativamente el FEV1, el índice FEV1/FVC y el FEF 25/75% en esos pacientes. ⁽⁶¹⁾

El mismo autor ⁽⁴³⁾, examinó la respuesta a largo plazo a budesonida y triamcinolona en niños con RA sin asma con función pulmonar alterada. Luego

de 12 meses de tratamiento los pacientes tuvieron un aumento significativo del FEF25-75% y del FEV1 aunque en buena parte de los niños la mejoría en el FEF25-75% fue incompleta.

Aunque no existen pruebas concluyentes de cuáles son los mecanismos responsables del efecto beneficioso de los esteroides nasales sobre la vía aérea inferior, se especula que, la absorción a la circulación sistémica del corticoesteroide con acción inhibitoria sobre los progenitores proinflamatorios hemáticos y de médula ósea, parece ser el mecanismo más probable. ⁽⁵⁰⁾

Si bien se ha demostrado que los corticoesteroides intranasales producen simultáneamente un efecto favorable sobre las variables clínicas y funcionales del asma concurrente aún no existen evidencias de que puedan evitar la progresión al asma en pacientes con rinitis alérgica y, para esa finalidad, no son sugeridos actualmente por las guías clínicas. ^(1,2,62)

5.3. La inmunoterapia específica con alérgenos modifica la evolución natural de la enfermedad alérgica

La inmunoterapia (IT), a diferencia de los tratamientos farmacológicos, tiene el efecto modulador de mecanismos inmunológicos subyacentes con potencial capacidad para atenuar o evitar la progresión de la RA al asma y el desarrollo de nuevas sensibilizaciones. ⁽⁶³⁾

El impacto preventivo de la IT subcutánea con alérgenos del desarrollo de asma en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica estacional polínica ha sido confirmado recientemente en el prolijo estudio Preventive Allergy Treatment (PAT): la IT redujo el desarrollo de asma y la hiperreactividad bronquial a la metacolina al final de 3 años de tratamiento, efecto sostenido 7 años después de su suspensión. ⁽⁶⁴⁾ La IT sublingual con alérgenos polínicos tendría el mismo efecto preventivo ^(65,66) aunque faltan estudios de más largo plazo para establecer si ese efecto permanece luego de su interrupción. Un estudio de 32 años de seguimiento, valoró el curso natural de la rinitis alérgica, en pacientes sin tratamiento, con tratamiento farmacológico y tratados con IT. El uso de inmunoterapia permitió, en un alto porcentaje de pacientes, la remisión de los síntomas locales y protegió de complicaciones bronquiales. ⁽⁶⁷⁾

Las guías clínicas actuales sugieren que la inmunoterapia con alérgenos es el único tratamiento con potencial capacidad para modificar la evolución natural de la rinitis al asma aunque también detallan la necesidad de más estudios aleatorizados a largo plazo en particular con IT sublingual. ^(1,2,68)

Lo que falta conocer acerca del efecto de la inter-

vención terapéutica de la rinitis sobre el asma:

- Definir el rol de las medidas de evitación alérgica sobre las manifestaciones clínicas de rinitis y en la prevención del desarrollo de asma.
- Clarificar el rol de los corticosteroides intranasales como terapia específica para el asma y su efecto preventivo del desarrollo de asma en pacientes con rinitis.
- Estudiar el impacto de las medidas terapéuticas en rinitis no alérgica sobre la patología de vía aérea inferior.
- Estudios de más largo plazo para evaluar el efecto sostenido de la inmunoterapia con alérgenos específicos luego de su suspensión.

Conclusiones

Rinitis y asma son enfermedades con características fisiopatogénicas similares frecuentemente coexistentes bajo un modelo de interrelación único de identidad por lo que los autores consideran “una vía aérea, una enfermedad”. Esto sugiere un proceso inflamatorio alérgico crónico común del tracto respiratorio en pacientes en que concurren ambas entidades, pero ese modelo no puede ser aplicado con la misma rigurosidad a la relación entre los fenotipos no alérgicos de rinitis y asma, por lo que se necesitan más estudios que involucren a la rinitis no alérgica.

Los mecanismos exactos de la interrelación rinitis y asma no están aun definitivamente aclarados. El fenómeno inflamatorio sistémico eosinofílico bidireccional parece ser el más sustentable aunque no es un modelo fisiopatológico aplicable a la rinitis no alérgica. Asimismo, se necesitan más estudios para establecer los mecanismos fisiopatogénicos, histopatológicos, clínicos y terapéuticos entre rinitis no alérgica y asma.

Las guías clínicas sugieren que en todo paciente con rinitis no debiera obviarse un cuidadoso examen semiológico del tórax, inclusive por espirometría. De igual forma, no debieran subestimarse los signos y síntomas de rinitis en pacientes con asma. La rinitis no controlada puede contribuir al empeoramiento de los síntomas de asma. Una estrategia terapéutica conjunta de ambas enfermedades, considerando la vía respiratoria como una unidad, es la conducta médica actualmente más aceptada. Los antecedentes disponibles en la actualidad avalan con fortaleza la relación entre rinitis y asma pero consideramos que existen numerosos interrogantes que deben esclarecerse con futuros estudios, por lo que es altamente probable que acerca de este tema no esté todo definitivamente dicho.

Referencias

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *ARIA workshop report. J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):S147-S334.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). Allergy* 2008;63:S8-S160.
3. Sluder G. Asthma as a nasal reflex. *JAMA* 1919;73:589-591.
4. Dixon AE. Rhinosinusitis and asthma: the missing link. *Curr Opin Pulmonary Med* 2009;15:19-24.
5. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 691-706.
6. Serrano C, Valero A, Picado C. Rinitis y asma: una vía respiratoria, una enfermedad. *Arch Bronconeumol* 2005;41(10):569-78.
7. Antonicelli L, Braschi MC, Bresciani M, et al. The complex link between severity of asthma and rhinitis in mite allergic patients. *Respir Med* 2013;107:23-29.
8. Cruz A. The “united airways” require an holistic approach to management. *Allergy* 2005; 60: 871-874.
9. Kapsali T, Horowitz E, Diemer F, Togias A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S138.
10. Eriksson J, Bjerg A, Lötvall J, et al. Rhinitis phenotypes correlate with different symptom presentation and risk factor patterns of asthma. *Respir Med* 2011;105: 1611-1621.
11. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Korobaeff M, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects. Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-304.
12. Higuchi O, Adachi Y, Itazawa T, et al. Rhinitis has an association with asthma in school children. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:22-25.
13. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:86-93.
14. Settignano RJ, Hagy GW, Settignano GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21-5.
15. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulmonary Med* 2006; 6 (1):S4.
16. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;372:1049-57.

17. Chawes BL, Bønnelykke K, Kreiner-Møller E, et. al. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:567-73.
18. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, et. al. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
19. Holloway JW, Arshad SH, Holgate ST. Using genetics to predict the natural history of asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:200-209.
20. Andiappan AK, Nilsson D, Halldén C, et. al. Investigating highly replicated asthma genes as candidate genes for allergic rhinitis. *BMC Medical Genetics* 2013;14:51.
21. Boulay ME, Morin A, Laprise C, et. al. Asthma and rhinitis: what is the relationship? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, 12:449-454.
22. Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, Reed CE, Silverstein MD, Harris AG. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:54-59.
23. Halpern M, Richner R, Togias A, Guo C, de Lissovoy G. Allergic rhinitis may increase asthma costs. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A860.
24. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109: 636-642.
25. Cristal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visit. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:57-62.
26. Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Price D. Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics* 2005;115: 129-134.
27. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godart Ph, Bousquet J, Chanez P. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:73-80.
28. Vandenas O, Dramaix M, Joos G, et. al. The impact of concomitant rhinitis on asthma-related quality of life and asthma control. *Allergy* 2010; 65: 1290-1297.
29. de Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, et. al. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax* 2012;67:582-587.
30. Padilla J, Uceda M, Ziegler O et. al. Association between Allergic Rhinitis and Asthma Control in Peruvian School Children: A Cross-Sectional Study. *BioMed Research Internacional*. 2013;1-7. Disponible en [<http://dx.doi.org/10.1155/2013/861213>]
31. Saranz RJ. Hiperreactividad bronquial en rinitis alérgica. *Alergia (SAIC)* 1996; XIII(3-4): 74-78.
32. Kim SW, Han DH, Lee SJ, et. al. Bronchial hyperresponsiveness in pediatric rhinitis patients: The difference between allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:63-68.
33. Lozano A, Alvarez JS, Grenat AR, Saranz RJ, Croce JS, Sasia L, Croce VH. Respuesta nasal y bronquial al ejercicio: similitudes y diferencias. *Alergia Inmunol Clin* 2002;19(1-2): 22-26.
34. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settignano GA, Corrao WM. Airway hyper-responsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987;91: 671-674.
35. Prieto L, Bertó JM, Gutierrez V. Airway responsiveness to methacholine and risk of asthma in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1994;72:534-539.
36. Añibarro B, García-Ara MC, Díaz MF, Boyano T, Ojeda JA. Nonspecific bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in children with hay fever. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:200-203.
37. Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters. *Allergy* 2008;63:255-260.
38. Ciprandi G, Capasso M. Association of childhood perennial allergic rhinitis with subclinical airflow limitation. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 398-402.
39. Ciprandi G, Cirillo I, Klersy C. Lower airways are affected also in asymptomatic patients with recent onset of allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2010;120:1288-1291.
40. Mohammad Y, Shaaban R, Ibrahim M, Ismail M. Lung function changes in non-asthmatic allergic rhinitis patients: a case series. *Prim Care Respir J* 2011; 20(4): 454-456.
41. Ciprandi G, Signori A, Tosca MA, Cirillo I. Bronchodilation test in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2011; 66: 694-698.
42. Ianiero L, Saranz RJ, Lozano NA, Lozano A, Sasia LV, Ramírez M, Cuestas E. Análisis de la curva flujo-volumen en niños y adolescentes con rinitis alérgica sin asma. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(4):322-327.
43. Kessel A. The impact of intranasal corticosteroids on lung function in children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Oct 24. Doi: 10. 1002/ppul.22912. [Epub ahead of print]
44. Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M, et. al. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy* 2006; 61:111-118.
45. Inal A, Kendirli SG, Yilmaz M, et. al. Indices of lower airway inflammation in children monosensitized to house dust mite after nasal allergen challenge. *Allergy* 2008; 63: 1345-1351.
46. Makris MP, Gratziou C, Aggelides XS, et. al.

- Exhaled nitric oxide, bronchial hyperresponsiveness and spirometric parameters in patients with allergic rhinitis during pollen season. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2011; 10(4): 251-260.
47. Kim YH, Park HB, Kim MJ, et al. Fractional exhaled nitric oxide and impulse oscillometry in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6:27-32.
48. Meltzer EO, Szwarcberg J, Pill MW. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *J Manag Care Pharm* 2004;10:310-17.
49. Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999;54 (Suppl 57):94-105.
50. Saranz RJ. Vías aéreas unidas e impacto recíproco entre rinosinusitis y asma. *Alergia Immunol Clin* 2002;19:71-77
51. Kariyawasam HH, Rotiroti G. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma: unravelling a complex relationship. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 21:79–86.
52. James LK, Durham SR. Rhinitis with negative skin tests and absent serum allergen-specific IgE: more evidence for local IgE? *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1012–1013.
53. Denburg J. The nose, the lung and the bone marrow in allergic inflammation. *Allergy* 1999; 54:73-80.
54. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, McEuen et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:858-865.
55. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, et al. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636-42.
56. Corren J, Manning BE, Thompson SF, et al. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: A case-control Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-9.
57. Camargos P, Ibiapina C, Lasmar L, et al. Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. *Allergy* 2007; 62: 310–316.
58. Marinho S, Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the secondary and tertiary prevention of allergic diseases: does it work? *Prim Care Respir J* 2006;15:152-158.
59. Platts-Mills TA. Allergen avoidance in the treatment of asthma: Problems with the meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:694-6.
60. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2013;68:569–579.
61. Kessel A, Halloun H, Bamberger E, Kugelman A, Toubi E. Abnormal spirometry in children with persistent allergic rhinitis due to mite sensitization: The benefit of nasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 61–66.
62. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-476.
63. Morjaria JB, Caruso M, Rosalia E, et al. Preventing progression of allergic rhinitis to asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:412.
64. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62: 943–948.
65. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Co-seasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114: 851–7.
66. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101: 206–11.
67. Passali GC, Bellussi LM, De Corso E, et al. The natural course of allergic rhinitis: a 32-year follow-up study. *Acta Oto-Laryngológica.* 2013; 133: 1188–1195.
68. Fiocchi A, Fox AT. Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011;96:91–100.