

Análisis de la curva flujo-volumen en niños y adolescentes con rinitis alérgica sin asma

Analysis of the flow-volume curve in children and adolescents with allergic rhinitis without asthma

Dr. Luciano Ianiero^a, Dr. Ricardo J. Saranz^a, Dra. Natalia A. Lozano^a,
Dr. Alejandro Lozano^a, Dra. Laura V. Sasia^a, Dr. Maximiliano Ramírez^b y
Dr. Eduardo Cuestas^c

RESUMEN

Introducción. Existen evidencias epidemiológicas, funcionales y patológicas que vinculan las vías aéreas superior e inferior, reconocidas clínicamente como una vía aérea única. Los pacientes con rinitis alérgica sin asma podrían presentar anomalías espirométricas subclínicas.

Objetivos. Describir los resultados de las curvas flujo-volumen en un grupo de pacientes con rinitis alérgica sin asma y analizar las posibles asociaciones entre las variables antropométricas, clínicas y bioquímicas con los resultados anormales de las pruebas espirométricas.

Población y métodos. Estudio observacional descriptivo, en el que se incluyeron niños y adolescentes de entre 6 y 18 años con síntomas de rinitis alérgica sin asma. Se estableció la edad, el sexo, el índice de masa corporal y la duración de la rinitis por la historia clínica. Se realizaron pruebas cutáneas con alérgenos, espirometría por curva flujo-volumen, determinación de eosinófilos en la sangre y la secreción nasal, e IgE sérica total.

Resultados. Se estudiaron 84 pacientes; 21 (25%; IC 95% 15,1 a 34,8) presentaron alguna variable espirométrica alterada. El índice FEV1/FVC fue el más afectado (10/84; 12% IC 95% 4,3 a 19,4). El análisis de regresión logística múltiple determinó que la alteración espirométrica se asoció con el número de eosinófilos en la sangre (OR 1,00229; IC 95% 1,00022 a 1,00436; $p=0,03$) y el índice de masa corporal (OR 1,31282; IC 95% 1,08611 a 1,58685; $p=0,0049$).

Conclusiones. Los resultados muestran la presencia de alteraciones espirométricas en un importante porcentaje de niños y adolescentes con rinitis alérgica sin asma. El recuento absoluto de eosinófilos en la sangre y el índice de masa corporal estarían asociados a la alteración subclínica de la función pulmonar.

Palabras clave: rinitis alérgica, espirometría, pruebas de función pulmonar.

- a. Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina.
- b. Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Universitaria Reina Fabiola.
- c. Servicio de Pediatría y Neonatología, Hospital Privado de Córdoba, Cátedra de Estadística Médica, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba.

Correspondencia:
Ricardo J. Saranz:
rsaranz@arnet.com.ar

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.322>

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-10-2012
Aceptado: 12-3-2013

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en pediatría. El Estudio Internacional

sobre Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC), en su fase III, mostró una prevalencia para la Argentina de 20,6% en el grupo etario de 6 a 7 años, y de 34,9% en el de 13 a 14 años.¹

La relación entre la rinitis y el asma se ha establecido mediante evidencias epidemiológicas, clínicas, funcionales y terapéuticas.² Estas enfermedades tienen un nexo fisiopatológico frecuente con la atopia y existen evidencias de que la inflamación mediada por eosinófilos está implicada en la patogenia de ambas.³ Esto ha llevado al concepto holístico de una misma enfermedad por compromiso de una vía aérea única.^{3,4}

Un alto porcentaje de los niños con rinitis alérgica sin asma manifiestan hiperreactividad bronquial a la metacolina, la histamina y el ejercicio,^{4,6} lo que podría significar un aumento del riesgo para la aparición del asma.⁴ Recientemente, se han demostrado alteraciones subclínicas en la función pulmonar de adultos⁷ y niños^{8,9} con rinitis alérgica sin asma, con reactividad incrementada en la respuesta broncodilatadora,¹⁰ que no habían sido observadas en investigaciones previas en pacientes con rinitis, rinosinusitis crónica y poliposis nasal.¹¹⁻¹³

Esas alteraciones comprometerían principalmente al flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la capacidad vital forzada (FEF 25-75%), por lo que las guías sobre rinitis¹⁴ lo consideran un marcador temprano de limitación patológica al flujo en la vía aérea periférica, criterio compartido solo parcialmente por otros autores,

que le otorgan un relativo valor funcional.¹⁵ Como la inflamación alérgica de las vías respiratorias podría obstruir el flujo aéreo nasal, con afectación bronquial subclínica, nuestros objetivos fueron describir los resultados de las curvas flujo-volumen en un grupo de pacientes con rinitis alérgica sin asma, y analizar las posibles asociaciones entre las variables antropométricas, clínicas y bioquímicas con los resultados anormales de las pruebas espirométricas.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional descriptivo. Se incluyeron niños y adolescentes de ambos sexos, de entre 6 y 18 años, que consultaron al Servicio de Alergia e Inmunología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola de la Ciudad de Córdoba, Argentina, desde el 30 de diciembre de 2011 hasta el 31 de junio de 2012, con diagnóstico de rinitis alérgica basado en la presencia de síntomas nasales característicos (rinorrea, bloqueo, prurito y estornudos) y pruebas cutáneas positivas al menos a un alérgeno relevante (perenne o estacional). Se excluyeron los pacientes con las siguientes condiciones:

- Historia de asma o de síntomas equivalentes u otras enfermedades agudas o crónicas del tracto respiratorio inferior.
- Infección aguda o crónica de vías aéreas superiores.
- Alteraciones nasales anatómicas, poliposis nasal y otras formas de rinitis no alérgica.
- Antecedente de uso de inmunoterapia específica subcutánea o sublingual con alérgenos.
- Medicación con esteroides tópicos o sistémicos, antihistamínicos, antagonistas de leucotrienos y adrenérgicos alfa (tópicos o sistémicos) en las últimas 4 semanas.
- Fumadores activos o expuestos al humo de cigarrillo en el ámbito familiar.

Se calculó un tamaño muestral mínimo con un poder de 80%, un nivel de confianza de 95, para una prevalencia estimada de rinitis alérgica pura de 30% sobre el total de las formas de rinitis, en 81 sujetos, aplicando la fórmula: $n = Z\alpha^2 p(1-p)/i^2$.

Se realizó un muestreo no aleatorio sucesivo.

Las variables en estudio fueron: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y duración de la rinitis. Se realizaron pruebas cutáneas con alérgenos de lectura inmediata por *prick test*, espirometría por curva flujo-volumen, citología nasal con recuento de eosinófilos, determinación de inmunoglobulina E (IgE) total

por radioinmunoanálisis (RIA) y hemograma completo con la medición de los valores absolutos y relativos de eosinófilos en la sangre.

La duración de la rinitis se valoró en años mediante la diferencia entre la edad de inicio de los síntomas y la edad del niño en el momento del diagnóstico. Con la finalidad de uniformar la variable, independiente de la edad, se calculó el porcentaje de vida afectada según la ecuación: $[\text{edad de diagnóstico} - \text{edad de inicio} / \text{edad de diagnóstico}] \times 100$.

Para las pruebas cutáneas con alérgenos se utilizó un panel estandarizado con los siguientes alérgenos del laboratorio Alergo-Pharma®: ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis*), hongos ambientales (especies de *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Penicillium*), epitelio de perro, epitelio de gato, mezcla de pólenes de árboles, gramíneas y compuestas, solución salina fenolada (control negativo) e histamina 1 mg/ml (control positivo). Las pruebas se efectuaron en la cara anterior del antebrazo utilizando una lanceta de tipo Pricker (Diater Laboratorios®), con lectura a los 15 minutos con una regla milimetrada. Se consideró positiva la presencia de una pápula de 3 mm o más como promedio de la lectura de los diámetros ortogonales.¹⁶

La curva flujo-volumen se realizó con un espirómetro Vitalograf® modelo 2120 UK, de acuerdo con las normas internacionales de *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS).¹⁷ Se determinaron los parámetros capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la FVC (FEV1), índice de Tiffeneau (FEV1/FVC) y FEF 25-75%, con valores directamente calculados por el programa incluido en el aparato utilizado, según la tabla de valores normales de Knudson.¹⁸ Se consideraron valores anormales inferiores al 80% para los tres primeros parámetros y al 70% para FEF 25-75% en relación con los valores predictivos normales. Se eligió la mejor de tres determinaciones basales y tres posbroncodilatador que cumplieran con los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad según ATS/ERS.¹⁷

El recuento de eosinófilos en la nariz se efectuó mediante el análisis de la secreción nasal extraída de la superficie mucosa del cornete inferior con un estilete plástico de extremo cóncavo, en el laboratorio de Anatomía Patológica de la Clínica Universitaria Reina Fabiola. Se empleó la coloración de May Grünwald-Giemsa y se consideró anormal un valor >5%.¹⁹

Se utilizó la técnica de radioinmunoanálisis (RIA) de doble anticuerpo (Pharmacia, Uppsala®, Suecia) para determinar la IgE sérica total. Los resultados se expresaron en unidades internacionales por mililitro (UI/mL). Se determinaron los valores numéricos absolutos de eosinófilos por milímetro cúbico (mm³) de la sangre venosa periférica a partir del porcentaje relativo del total de leucocitos del hemograma, con tinción de May Grünwald-Giemsa. Se descartó previamente la posibilidad de parasitosis intestinal mediante un estudio coproparasitológico seriado con escobillado anal y otros potenciales síndromes hipereosinofílicos por la historia clínica.

En todos los casos las pruebas cutáneas con alérgenos, la espirometría de flujo y volumen, la extracción de muestras para citología nasal y los estudios hematológicos fueron realizados por distintos operadores sin conocimiento de las otras variables estudiadas. Para reducir las variaciones circadianas, todos los estudios complementarios se realizaron por la mañana, entre las 9:00 y las 12:00 h.

Aspectos éticos

El proyecto fue enviado para su evaluación al Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud (CIEIS) de la Clínica Universitaria Reina Fabiola y aprobado con fecha 27 de diciembre de 2011 por resolución 04/2011. La investigación se realizó cumpliendo con la normativa de la Declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas y de acuerdo con la ley de la Provincia de

Córdoba sobre Investigación en seres humanos n° 9694/09. Se solicitó el consentimiento informado para la realización de todas las intervenciones y para el uso de los datos, y se garantizó su confidencialidad según la ley de datos personales 25326.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables discretas se describieron en porcentajes con IC 95% y las continuas, en promedios, desviación estándar, mediana y rango. Se analizaron las asociaciones entre los diferentes factores en estudio y al menos una función espirométrica alterada, mediante un modelo de regresión logística múltiple. El modelo completo se aplicó siguiendo el procedimiento de eliminación a posteriori de una variable no significativa por vez. Se consideró un valor de $p < 0,05$ para establecer significación estadística.

RESULTADOS

En el tiempo de realización del estudio, se asistieron 4200 pacientes, de los cuales fueron potencialmente elegibles 102; se rehusaron a participar 18, con lo que se incluyeron 84 niños y adolescentes de ambos sexos, de entre 6 y 18 años (51 varones; 60%), cuyas características demográficas y generales se observan en la *Tabla 1*. Los valores de la función pulmonar determinados por la curva flujo-volumen se detallan en la *Tabla 2*.

En 21 de los 84 pacientes estudiados (25%; IC 95% 15,1 a 34,8) se encontró algún parámetro

Tabla 1. Características demográficas, y variables clínicas y de laboratorio de los niños y adolescentes con rinitis alérgica estudiados

Variable	n	Media ± DE	Mediana	Rango
Edad (años)	84	11,92 ± 3,49	11	6-18
Peso (kg)	84	45,43 ± 14,9	44,50	19-81
Talla (metros)	84	1,52 ± 0,16	1,53	1,14-1,88
IMC	84	19,07 ± 3,01	18,77	13,23-27,24
Duración de la rinitis (años)	84	5,55 ± 3,77	4,65	0,25-17
Porcentaje de vida afectada	84	45,88 ± 25,18	49	3-95
IgE (UI/ml)	82	360,57 ± 314,56	241,50	16-1345
Eosinófilos en sangre (x mm ³)	81	343,32 ± 265,4	292	0-1248
Eosinófilos en sangre (%)	82	4,85 ± 3,79	4	0-24
Eosinófilos en citología nasal (%)	84	8,68 ± 9,62	5,60	0-48,4

DE: desviación estándar.

UI/ml: unidades internacionales por mililitro.

funcional respiratorio alterado. El índice FEV1/FVC fue el más frecuentemente afectado, ya sea solo o combinado con otra variable funcional, mientras que el FEF 25-75% fue el menos alterado (véase *Tabla 2*).

Diez pacientes tuvieron compromiso de una sola variable funcional: 5 del índice FEV1/FVC, 4 de la FVC, 1 del FEV1. De éstos, en ningún caso se afectó el FEF 25-75%.

La alteración de más de un parámetro funcional se detectó en 11 pacientes. De los 9 niños y adolescentes con dos parámetros afectados, 4 presentaron compromiso simultáneo de FEV1/FVC y FEF 25-75%, 4 del FVC y FEV1 y 1 del FEV1 y FEF 25-75%. Solo dos tuvieron tres variables funcionales comprometidas: uno FVC, FEV1/FVC y FEF 25-75% y uno FVC, FEV1 y FEF 25-75%.

El análisis de regresión logística múltiple no mostró asociación significativa entre la condición alterada de la función pulmonar y el porcentaje de vida afectada por la rinitis (OR 0,998; IC 95% 0,976 a 1,020; $p=0,86$), IgE sérica total (OR 0,999; IC 95% 0,996 a 1,001; $p=0,41$) y eosinófilos en la secreción nasal (OR 0,982; IC 95% 0,640 a 1,508; $p=0,93$). Mediante la técnica de eliminación a posteriori se determinaron, como variables predictivas significativas para la presencia de alguna función espirométrica anormal, el índice de masa corporal (OR 1,31282; IC 95% 1,08611 a 1,58985; $p=0,0049$) y el recuento absoluto de eosinófilos en la sangre periférica (por mm^3) (OR 1,00229; IC 95% 1,00022 a 1,00436; $p=0,03$).

DISCUSIÓN

El estudio muestra que algunos pacientes con rinitis alérgica sin asma tienen alteraciones en la curva flujo-volumen. Aunque algunos informes anecdóticos describieron la relación entre la rinitis y el asma, recién en los últimos veinte años se reconocieron formalmente las conexiones fisiológicas y patológicas entre las vías aéreas superior e inferior, reconocidas como una "vía aérea única".²⁻⁴ Desde entonces, la nariz y el pulmón se consideran órganos estrechamente relacionados desde el punto de vista epidemiológico, anatómico y funcional, lo cual tiene implicaciones patológicas.²

Los estudios epidemiológicos son testigos de una elevada coexistencia de ambas patologías y que, a menudo, la rinitis precede al asma alérgica.^{1,20} En los pacientes con rinitis producida por alérgenos, se han comprobado signos de inflamación alérgica en la vía aérea inferior por esputo inducido, lavado broncoalveolar y biopsia endobronquial.^{3,21} Como consecuencia, podrían producirse alteraciones subclínicas en la función pulmonar y reactividad incrementada en la respuesta broncodilatadora de adultos⁷ y niños⁸⁻¹⁰ con rinitis alérgica, lo que tendría consecuencias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Nuestra investigación detectó la presencia de alteraciones funcionales subclínicas en niños con rinitis alérgica sin síntomas de asma clínicamente evidentes. Un alto porcentaje de los niños y adolescentes incluidos en el estudio presentaron alteración en algún parámetro espirométrico

TABLA 2. Función pulmonar, frecuencia y características de la alteración de los parámetros funcionales respiratorios para los casos no normales

Variable	n	Total de casos		Casos no normales		
		Media \pm DE	Rango	n	Media \pm DE	Rango
FVC (L)	84	2,94 \pm 1,09	1,30-6,20	9	2,56 \pm 0,59	1,81-3,46
FVC (%)*	84	95,71 \pm 13,32	71,00-133,70	9	75,44 \pm 2,64	71-78,3
FEV1(L)	84	2,58 \pm 0,90	1,20-4,95	8	2,15 \pm 0,57	1,57-3,31
FEV1 (%)*	84	95,41 \pm 11,93	64,40-125	8	75,75 \pm 5,01	64,4-79,8
FEV1/FVC*	84	88,60 \pm 6,23	67,80-108,20	10	76,63 \pm 3,38	67,8-79,8
FEF 25-75(L/seg)	84	2,95 \pm 0,99	1,06-4,98	7	2,13 \pm 0,74	1,06-3,16
FEF 25-75(%)**	84	95,27 \pm 19,46	37,60-141,10	7	59,67 \pm 10,23	37,6-69

L: litro; L/seg.: litro por segundo. DE: desviación estándar.

* Se consideraron valores anormales inferiores al 80% en relación con los valores predictivos según la tabla de valores normales de Knudson.¹⁸

** Se consideraron valores anormales inferiores al 70% en relación con los valores predictivos según la tabla de valores normales de Knudson.¹⁸

de la curva flujo-volumen. En discordancia con otros estudios,⁷⁻¹⁰ observamos que el índice FEV1/FVC fue el afectado con mayor frecuencia, ya sea en forma aislada o combinada con otra variable funcional. Se considera que la disminución en el índice de Tiffeneau es el parámetro de preferencia para el diagnóstico de obstrucción de la vía aérea intratorácica;^{15,17} por lo tanto, reconocemos que los niños con rinitis de nuestro estudio con alteración del FEV1/FVC tienen compromiso funcional obstructivo.

Aunque la curva flujo-volumen no aporta parámetros espirométricos directos capaces de valorar la pequeña vía aérea, se considera que el FEF 25-75% tiene mayor sensibilidad que el FEV1 para determinar los estadios iniciales de afectación de la vía aérea más periférica de menor calibre.^{14,15} En nuestro estudio, el FEF 25-75% fue el parámetro menos afectado, posiblemente porque adoptamos como umbral de alteración un valor igual o menor del 70%, a diferencia de otros autores, que lo consideraron por debajo del 80%.^{7,8}

En ningún caso detectamos alteración de las cuatro variables funcionales, pero 2 niños tuvieron tres parámetros alterados, lo que refuerza la posibilidad de un compromiso más amplio de la vía aérea en esos pacientes. Llamativamente, cuatro pacientes solo evidenciaron alteración en la FVC, lo que demuestra una calidad de afectación restrictiva en su función pulmonar; probablemente ello se deba al impacto sobre la capacidad de fuelle de la musculatura torácica secundaria a la obstrucción nasal propia de los pacientes con rinitis persistente y no a un defecto pulmonar intrínseco debido a la inflamación alérgica sistémica. Nuestros resultados nos permiten sugerir que la recomendación del documento ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)² de indicar la evaluación espirométrica en cada paciente con rinitis alérgica debería incluir a niños y adolescentes con igual condición clínica. Además, tendrían posibles implicaciones terapéuticas. Los pacientes con rinitis alérgica y obstrucción bronquial subclínica podrían beneficiarse con el tratamiento de su enfermedad. Esta especulación se sustenta en un reciente estudio según el cual, en una importante proporción de los niños con rinitis alérgica perenne con valores disminuidos de FEF 25-75%, se revirtió significativamente ese trastorno funcional con la administración de budesonida endonasal durante tres meses.⁹ Nosotros investigamos los factores que pueden influir en la presencia de estas alteraciones en la función

pulmonar y observamos que dos variables se asociaron con la condición alterada de la función respiratoria: los eosinófilos en la sangre (valor absoluto por mm³) y el índice de masa corporal. Por sus OR, las relaciones son positivas: a mayor IMC y recuento de eosinófilos en la sangre periférica, mayor es la probabilidad de alteración de al menos una variable de la función pulmonar.

Si bien previamente demostramos que los valores mayores de IgE sérica total y de eosinófilos en la secreción nasal se asociaron con hiperreactividad bronquial a la metacolina en los niños con rinitis alérgica sin asma,⁵ no evidenciamos, en el actual estudio, que estas variables sean predictoras significativas de las alteraciones observadas en la curva flujo-volumen. Los estudios precedentes detectaron un incremento de la progenie de eosinófilos y de la expresión de citocinas afines (IL-5) en la médula ósea y la sangre periférica luego de la prueba de provocación nasal con alérgenos,^{21,22} lo que indica que probablemente la eosinofilia hemática esté más relacionada con la inflamación sistémica que la eosinofilia nasal y la IgE sérica, con impacto en la vía aérea intratorácica y la consecuente afectación subclínica de la función pulmonar. La influencia del IMC sobre las variables funcionales pulmonares de nuestros pacientes es más difícil de explicar. Un estudio reciente²³ provee la evidencia de una significativa correlación entre el IMC y la rinitis alérgica e hiperreactividad bronquial, pero ningún impacto en los parámetros funcionales demostrados en la espirometría. Aunque las evidencias no son unánimes,^{24,25} los índices de masa corporal indicadores de obesidad pueden afectar la función respiratoria, con reducción del volumen y la capacidad pulmonar en ausencia de enfermedad respiratoria, y pueden exagerar ese efecto en una enfermedad de la vía aérea preexistente. Un mayor IMC podría generar, simultáneamente, consecuencias mecánicas por afectación de la adaptabilidad de la pared torácica y, probablemente, cambios inmunitarios inducidos por adipocinas y citocinas secretadas por el tejido adiposo, que pueden inducir cambios proinflamatorios.²⁶ Estas especulaciones deben confirmarse con estudios en niños, más aún con el conocimiento de que el fenotipo inflamatorio asociado a la obesidad es neutrofílico y no eosinofílico, como clasificarían nuestros pacientes por ser alérgicos.

Se ha sugerido que la duración de la enfermedad alérgica nasal está directamente relacionada con la gravedad del compromiso de

la función pulmonar.^{7,8} Los resultados de nuestro estudio contrastan con esas evidencias. Nosotros valoramos el impacto del porcentaje de vida afectada por la enfermedad y no encontramos influencia alguna sobre la función pulmonar, en consonancia con un estudio reciente que evaluó el efecto de la rinosinusitis y la poliposis nasal sobre la función pulmonar en adultos.¹³

El presente estudio tiene la fortaleza de haber incluido a niños y adolescentes con rinitis alérgica sin asma, población poco estudiada en la literatura médica; por otro lado, se controlaron variables potencialmente confundidoras, como el peso, la edad, la duración de los síntomas y el IMC, mediante un modelo de regresión logística múltiple ajustando estas variables.

Reconocemos las limitaciones que puede ofrecer el método de análisis empleado para determinar los factores de riesgo, por lo que los estudios posteriores permitirán profundizar en el conocimiento de la fisiología de la vía aérea como una unidad, y detectar el impacto funcional definitivo de la rinitis alérgica sobre la vía aérea inferior y sus posibles implicaciones terapéuticas.

CONCLUSIONES

Los datos de nuestro estudio muestran la presencia de alteraciones funcionales respiratorias en muchos de los niños con rinitis alérgica sin asma; el índice FEV1/FVC es el afectado con mayor frecuencia. El recuento absoluto de eosinófilos en la sangre periférica y el índice de masa corporal estarían asociados a la alteración subclínica de la función pulmonar en estos pacientes. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, and the ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009;64:123-48.
- 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.
- Braunstahl GJ. United airways concept: what does it teach us about systemic inflammation in airways disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:652-4.
- Saranz RJ. Vías aéreas unidas e impacto recíproco entre rinosinusitis y asma. *Alergia Immunol Clin* 2002;19(3):71-77.
- Saranz RJ, Lozano A, Alvarez J, Croce JS, et al. Factors associated to bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(1):S418.
- Lozano A. Aportes a la Fisiopatogenia de la Rinitis Alérgica: Rinitis inducida por ejercicio. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba. Marzo 2002.
- Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters. *Allergy* 2008;63:255-60.
- Ciprandi G, Capasso M. Association of childhood perennial allergic rhinitis with subclinical airflow limitation. *Clin Exp Allergy* 2010;40:398-402.
- 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.
- Capasso M, Varricchio A, Ciprandi G. Impact of allergic rhinitis on asthma in children: effects on bronchodilation test. *Allergy* 2010;65:264-8.
- Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573-577.
- Muller BA, Leick CA, Smith RM, Suelzer MT, Richerson HB. Comparison of specific and nonspecific bronchoprovocation in subjects with asthma, rhinitis and healthy subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:758-72.
- Williamson PA, Vaidyanathan S, Clearie K, Barnes M, Lipworth B.J. Airway dysfunction in nasal polyposis: a spectrum of asthmatic disease? *Clin Exp Allergy* 2011;41:1379-85.
- Wallace DV, Dykewicz MS. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:S1-S84.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
- Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, et al. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:580-92.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:587-600.
- Mygind N. Leucocitos y eosinófilos. De Mygind N. *Alergia Nasal*; 2^{da} ed., Salvat Eds. Barcelona, España; 1982. Págs.171-182.
- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S201-5.
- Togias AG. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(5 Suppl):S247-50.
- Dorman SC, Sehmi R, Gauvreau GM, et al. Kinetics of bone marrow eosinophilopoiesis and associated cytokines after allergen inhalation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(5):565-72.
- Ciprandi G, Pistorio A, Tosca M, Ferraro MR, Cirillo I. Body mass index, respiratory function and bronchial hyperreactivity in allergic rhinitis and asthma. *Respiratory Med* 2009;103:289-95.
- Salome CH, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* 2010;108:206-11.
- Littleton SW. Impact of obesity on respiratory function. *Respirology* 2012;17:43-9.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-919.