

# Comorbilidad entre asmáticos de difícil manejo. Estudio descriptivo en un programa de asma.

Carlos Elí Martínez, MD\*, Francisco Serrano, MD\*\*, Gustavo A. Hincapié, MD\*\*\*

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir la frecuencia y tipo de enfermedades coexistentes en pacientes asmáticos remitidos a una consulta especializada.

**Tipo de Estudio:** Estudio observacional analítico en una cohorte retrospectiva.

**Lugar de Estudio:** Hospital Santa Clara de Bogotá.

**Pacientes y Métodos:** Mayores de 14 años remitidos a la consulta de asma por cualquier razón durante un período de 18 meses. Recolección de información demográfica, causas de remisión, manejo previo, severidad del asma y enfermedades coexistentes. Cálculo del incremento en el riesgo de presentarse como asmático severo y requerir mayor intensidad de tratamiento asociado a la presencia de enfermedades comórbidas.

**Resultados:** Entre los 125 pacientes estudiados (23% hombres, promedio edad 48 años, principal motivo de remisión dificultad para el manejo, la mayoría con asma severa persistente), 82% presentaban una o más enfermedades coexistentes con el asma, la más frecuente, rinitis (57%), seguida por sinusitis (21%) e hipertensión arterial (13%). La severidad del asma, evaluada tanto con medidas fisiológicas como subjetivas, fue similar entre los grupos con y sin enfermedades comórbidas pero con una tendencia no significativa a una mayor probabilidad de ser clasificado como asmático severo y requerir corticosteroides orales en forma continua entre los pacientes con rinitis o sinusitis.

**Conclusión:** Los asmáticos de difícil manejo remitidos a una consulta especializada son una población con frecuentes enfermedades coexistentes; su atención requiere mayor cantidad de recursos, preparación y experticia en el manejo integral tanto del asma como de otras enfermedades, especialmente del tracto respiratorio superior.

**Palabras clave:** Asma, Rinitis, Sinusitis, Comorbilidad, Cohorte.

Martínez C, Serrano F, Hincapié G. Comorbilidad entre asmáticos de difícil manejo. Estudio descriptivo en un programa de asma. *Rev Neumol Colomb* 2002;14:103-108.

## SUMMARY

**Objective :** To describe frequency and type of comorbid conditions in asthma patients referred to an outpatient asthma clinic.

**Design:** Observational analytic study in a retrospective cohort

**Setting:** Hospital Santa Clara, Bogotá.

**Patients and Methods:** Asthmatic patients older than 14 years referred to the outpatient asthma clinic during a 18 months period. Information was collected in a retrospective fashion, with emphasis in demographic descriptors, reason to referral, previous asthma management, asthma severity and co-morbid conditions.

**Results:** During the study period 125 patients (23% males, mean age 48 years) were referred to the asthma clinic. 82% out of 125 patients had co-morbid conditions in addition to asthma, in order of frequency rhinitis (57%), sinusitis (21%) and systemic hypertension (13%). Subjective and objective asthma severity was similar between groups with or without co-morbid conditions, but in patients with rhinitis or sinusitis we observed a higher but non significant increase in the frequency of oral corticosteroids prescription.

**Conclusions:** Difficult to control asthmatic patients referred to the outpatient clinic frequently suffer comorbid conditions. Management of this patients require more knowledge, skills, expertise and resources, specially oriented toward co-morbid conditions of the upper respiratory tract.

**Key Words:** Asthma, Rhinitis, Sinusitis, Comorbidity, Cohort Study.

Martínez C, Serrano F, Hincapié G. Comorbidity in non easy treatment asthmatics patients. Descriptive study referred to an outpatient asthma clinic. *Rev Neumol Colomb* 2002;14:103-108.

\* Internista, Neumólogo, Unidades de Neumología y Cuidado Intensivo, Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor Asistente Universidad El Bosque. Santafé de Bogotá.

\*\* Internista, Neumólogo Jefe Programa de Asma, Instructor Asociado. Hospital Santa Clara, Universidad El Bosque.

\*\*\* Internista, Neumólogo, Instructor Asociado. Hospital Santa Clara, Universidad El Bosque.

## INTRODUCCIÓN

El asma es una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; se calcula que en Estados Unidos 3% a 5% de la población sufre de asma y esta enfermedad es causa de 5.000 muertes al año<sup>1</sup>, con tasas que pueden ser aún más altas para América Latina, con una mortalidad de 1.6 por 100.000 habitantes en Colombia<sup>2</sup>.

Existen evidencias indirectas de los potenciales mecanismos que explican la asociación entre las enfermedades de las vías respiratorias altas y el asma bronquial, diferentes estudios, sobre todo en la población infantil, han detectado una alta frecuencia de otros síntomas de alergia entre los pacientes con sinusitis y rinitis. Al mismo tiempo, los asmáticos que se presentan con episodios agudos de la enfermedad presentan alteraciones radiológicas de los senos paranasales hasta en 87%<sup>3</sup>. La rinitis, en sus diferentes variedades, puede detectarse en 30% a 80% de los asmáticos y en estudios longitudinales se ha determinado que la historia de rinitis alérgica aumenta casi al triple el riesgo de presentar asma sobre el riesgo de la población general<sup>4</sup>.

Evaluaciones epidemiológicas recientes han determinado que la prevalencia de asma podría ser de al menos 7% en la población infantil en Bogotá<sup>5</sup>; 10% de la población general de Bogotá reporta sibilancias en el último año y 30% alguna vez en la vida, síntomas de rinitis<sup>6</sup>, pero no se conoce la frecuencia con la cual coexisten las enfermedades inmunológicas de las vías respiratorias altas con las del tracto respiratorio inferior ni su impacto sobre el asma. Conocer estos datos puede permitir la identificación de necesidades educativas o de provisión de recursos para la atención de los pacientes.

En este trabajo se buscó determinar la frecuencia de otras enfermedades comórbidas, especialmente de las vías respiratorias superiores, entre los pacientes remitidos para manejo en una consulta especializada de asma y evaluar el impacto de las enfermedades comórbidas sobre la severidad y patrón de manejo del asma.

## PACIENTES Y MÉTODOS

**Tipo de Estudio:** Estudio observacional analítico en una cohorte retrospectiva.

**Lugar del Estudio:** Hospital Santa Clara de Bogotá.

**Periodo de Estudio:** Dieciocho meses, entre enero de 1997 y junio de 1998.

### **Población y Recolección de la Información:**

Los pacientes con diagnóstico de asma remitidos a la consulta especializada del Hospital Santa Clara que cumplieran con los criterios de diagnóstico de la Asociación Americana del Tórax y para los cuales se obtuviera una historia clínica completa, incluyendo antecedentes, uso de medicamentos, frecuencia de síntomas nocturnos, calificación de la severidad del asma por el paciente y de la severidad de la disnea evaluada de manera global, se incluyeron en el presente estudio. Durante los primeros dos meses de ingreso al Programa se actualizaron los datos de curva flujo volumen y espirometría y se realizó una evaluación clínica completa a partir de la cual se realizó una clasificación del estado clínico en los grupos de severidad sugeridos por las Guías del Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma<sup>7</sup>. Se buscó además confirmar los antecedentes de enfermedades coexistentes, para lo cual se aceptaron como las definiciones operativas clínicas usuales de las enfermedades más frecuentes<sup>8-10</sup> (Hipertensión Arterial Sistémica, Reflujo Gastroesofágico, Sinusitis y Rinitis Alérgica) y la opinión clínica del especialista indicado, al cual fue remitido el paciente. Todos los pacientes fueron atendidos en la consulta por uno de los investigadores y los criterios de diagnóstico aplicados de manera similar. La información acerca de los medicamentos prescritos se obtuvo a partir de la historia clínica luego de haber transcurrido un tiempo de al menos tres meses y haber buscado optimar el manejo del asma y de la enfermedad coexistente; se aceptó como tratamiento apropiado del asma el prescrito en la consulta del Programa de Asma y este es el que se usa para la comparación entre grupos con y sin comorbilidad. Todos los datos fueron recolectados en forma independiente por uno de los investigadores, quien no estaba involucrado en el manejo de los pacientes.

**Análisis de la Información:** Para la descripción de las variables continuas se utilizó la media y su desviación estándar y para las restantes variables mediante proporción (frecuencia) y su intervalo de confianza del 95%. Se comparó la frecuencia de uso de diferentes medicamentos (prescritos luego de tres meses de manejo en la consulta de asma) y la severidad de la enfermedad en grupos definidos por la presencia y tipo de enfermedades coexistentes, mediante comparación de proporciones con pue-

bas de chi cuadrado o de Fisher, según la necesidad. Se calculó el incremento del riesgo de ser clasificado como asmático severo y de requerir antiinflamatorios en forma continua para los pacientes con comorbilidad, tomando como referencia al grupo sin enfermedades coexistentes. Para todas las pruebas se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significativo. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa Epi-Info versión 6.0 (Centers for Disease Control, Atlanta USA y World Health Organization, Geneva, Switzerland).

## RESULTADOS

**Características de la población.** Durante el período de estudio fueron remitidos a la consulta del Programa de Asma 125 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Del total del grupo, 96 (77%) eran de sexo femenino; la edad promedio fue de 48 años (+/- 13 años) y tenían el diagnóstico de asma desde 18 años antes (+/- 14 años). La principal razón para la remisión fue la dificultad para el manejo en el nivel de atención previo. Los pacientes se clasificaron en su mayoría como asmáticos con enfermedad severa persistente (82%) de acuerdo con las categorías del Programa de Educación y Prevención del Asma, seguidos por la variedad leve persistente (8%) y moderada persistente (6%). La mayoría tenía obstrucción leve al flujo aéreo (38%) y la obstrucción se clasificó como moderada en 26% y severa en 34% de los pacientes. A juicio de los mismos pacientes su enfermedad se consideraba, en la mayoría como moderada (43%) o leve (40%). Como era de esperar debido a la distribución de la severidad de la enfermedad y el grupo en la escala de clasificación del Programa de Prevención y Educación del Asma, los medicamentos más utilizados fueron los esteroides inhalados (85%), seguidos por los simpaticomiméticos inhalados prescritos por horario (84%). Se utilizaron xantinas en 49% y corticosteroides orales en 10%. La suma es superior a 100% debido al uso de múltiples medicamentos en las categorías más frecuentes.

**Frecuencia y tipo de enfermedades comórbidas.** En 103 de los 125 pacientes (82%) se presentaba al menos una enfermedad coexistente con el asma. En orden de frecuencia, rinitis (57%), sinusitis (21%), hipertensión (14%) y reflujo gastroesofágico (8%). Entre los pacientes con enfermedades coexistentes, en 71 (69% de los 103) se logró durante el tiempo de seguimiento mejo-

ría clínica o control de los síntomas de dichas enfermedades asociadas.

**Severidad y patrón de manejo de acuerdo con la comorbilidad.** En la **tabla 1** se resume la distribución de los pacientes sin comorbilidad y la de aquellos con comorbilidad y cada tipo de enfermedad, de acuerdo con la clasificación en grupos de severidad del Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma. También se describe la frecuencia de uso de las diferentes clases de medicamentos para cada uno de estos grupos. La principal diferencia es la mayor proporción de prescripción de corticosteroides orales en los pacientes con sinusitis, debido a que con mayor frecuencia se encuentran clasificados como asmáticos con la variedad moderada o severa persistentes. Las diferencias no alcanzan un nivel estadístico de significación para ninguna de las variables estudiadas y como consecuencia, aunque algunos de los valores de incremento del riesgo superan la unidad (mayor riesgo de presentarse con asma severa y de requerir esteroides orales entre los pacientes con sinusitis y mayor probabilidad de requerir esteroides inhalados en pacientes con rinitis), sus intervalos de confianza se consideran imprecisos pues incluyen la unidad (**tabla 2**).

Variable	Tipo de Paciente		
	Sin Comorbilidad (N = 22)	Rinitis (N = 71)	Sinusitis (N = 26)
% Asma Leve Persistente	10%	10%	4%
% Asma Moderada Persistente	15%	7%	4%
% Asma Severa Persistente	73%	78%	92%
% Uso Esteroides Inhalados	77%	90%	92%
% Uso Esteroides Orales	14%	13%	23%

**Tabla No 1.** Distribución de frecuencias de la severidad del asma y de la frecuencia de uso de medicamentos antiinflamatorios en pacientes asmáticos sin comorbilidad y con diferentes enfermedades coexistentes de las vías respiratorias superiores. Ninguna diferencia es estadísticamente significativa (diferencia de proporciones).

## DISCUSIÓN

**Antecedentes de investigación.** La comorbilidad en el asma es importante pues puede influir sobre la posibilidad de alcanzar el diagnóstico en forma oportuna, modifica la presentación de la enfermedad y genera necesidades adicionales en el tratamiento e incluso potenciales interacciones en el manejo.

Enfermedad Comórbida	Riesgo Relativo (Intervalo de Confianza 95%)	
	Presentarse como Asmático Severo	Requerir Manejo Esteroides Oral
Pacientes con Sinusitis	1.27 (0.96-1.68)	1.69 (0.48-5.99)
Pacientes con Rinitis	0.97 (0.72-1.3)	0.93 (0.28-3.14)

**Tabla No 2.** Riesgo relativo de presentarse como asmático severo y de requerir antiinflamatorios en pacientes asmáticos con diferente tipo de comorbilidad, usando como comparación el grupo sin comorbilidad. Los riesgos identificados no son precisos (Intervalos de Confianza que incluyen la unidad) por lo que no es posible descartar que existan diferencias.

Diferentes estudios han demostrado que la rinitis está presente en casi 90% de los pacientes con asma bronquial<sup>11</sup>. Las cifras pueden ser inferiores pero siguen siendo cercanas a 45% si se toman en cuenta solamente los asmáticos sin historia clara de alergia. A su vez, casi 40% de los pacientes con rinitis alérgica presentan asma bronquial<sup>12</sup>. Entre los pacientes con asma la frecuencia de anomalías radiológicas de los senos paranasales es más alta que la de la población general<sup>3</sup>, hasta el punto que recomendaciones recientes de diagnóstico y manejo del asma señalan que "en pacientes en estudio por asma se debe sospechar sinusitis crónica, a pesar de que el paciente no presente síntomas"<sup>2</sup>.

En un estudio poblacional de prevalencia del asma y otras enfermedades alérgicas en Bogotá, se encontró historia de sibilancias agudas en el último año en 10% de los encuestados y síntomas de rinitis alguna vez en la vida en 30% de los participantes<sup>6</sup>. Hasta ahora no se han publicado los datos de la posible relación entre estas dos enfermedades en los sujetos. El problema de la relación entre asma y otras enfermedades inmunológicas sigue en estudio en Colombia.

La frecuencia con la que se presentan estas enfermedades en los asmáticos, que es notoriamente superior a la de la población general, sugiere que deben existir mecanismos fisiopatogénicos comunes, que todavía siguen en discusión. En sujetos con rinitis alérgica y sintomáticos por tos se demostró la presencia de hiperreactividad bronquial en conjunto con aumento de la resistencia de las vías aéreas extratorácicas en 40.6% de los casos<sup>13</sup>. Además de la presencia de una respuesta sistémica similar ante la presentación de aeroalergenos, la rinitis alérgica y el asma comparten la misma res-

puesta de hipersensibilidad inmediata dependiente de IgE y el mismo tipo de inflamación eosinofílica. Las células involucradas son las mismas tanto en la presentación antigénica (epiteliales, células dendríticas), en el reclutamiento de linfocitos CD4+ y en los clones efectoros (eosinófilos, mastocitos y basófilos), lo que lleva a que la expresión de citocinas y otros mediadores sea semejante en ambas enfermedades. En pacientes con asma la mucosa de los senos paranasales se encuentra infiltrada por eosinófilos durante los episodios de sinusitis, lo que no ocurre en la sinusitis de los no asmáticos, y mediadores inmunológicos similares a los de otras enfermedades alérgicas se encuentran en el lavado de los senos en estos pacientes, pero no en los que no tienen asma o rinitis alérgica. Además, la presencia de un reflejo "sinobronquial" que aumenta la reactividad de los bronquios a los estímulos apropiados no ha quedado completamente descartada<sup>14</sup>. De hecho, la iniciativa de la Organización Mundial de la Salud sobre la Rinitis Alérgica y sus efectos sobre el Asma (ARIA, de Allergic Rhinitis and Its effects on Asthma) afirma que el asma y la rinitis son enfermedades comórbidas comunes, sugiriendo el concepto de que se trate de una sola enfermedad de las vías aéreas<sup>15</sup>.

Las implicaciones terapéuticas de estas semejanzas entre las enfermedades de las vías aéreas superiores y el asma, que tradicionalmente han sido consideradas como entidades nosológicas completamente separadas, pueden ser muy grandes. Aunque el efecto de los medicamentos prescritos para una de las indicaciones sobre la otra enfermedad no ha sido bien estudiado, algunos reportes señalan que los corticosteroides intranasales pueden disminuir los síntomas de asma, incluso cuando no alcanzan niveles séricos terapéuticos ni llegan hasta el epitelio bronquial<sup>16</sup> y, de manera similar, los corticosteroides inhalados han demostrado alivio de los síntomas de rinitis en pacientes con ambas enfermedades<sup>17</sup>. Teofilina ha demostrado capacidad para reducir la inflamación nasal tras la exposición a alérgenos, pero las ventajas clínicas de estos hallazgos no han sido completamente estudiadas<sup>18</sup>. También hay evidencias acerca de los beneficios que sobre el asma tiene el manejo apropiado y agresivo de sinusitis y rinitis: en niños se ha demostrado que es posible disminuir o retirar el tratamiento broncodilatador crónico al aliviar la sinusitis<sup>19,20</sup> y en adultos que requirieron tratamiento quirúrgico, la cirugía endoscópica funcional de senos paranasales se ha asociado con disminución

en la frecuencia de exacerbaciones del asma y de los requerimientos de broncodilatadores y antiinflamatorios<sup>21</sup>. Algunos antihistamínicos, aunque no se consideran recomendados para el tratamiento del asma, han demostrado capacidad para aumentar el efecto de los simpaticomiméticos sobre los síntomas del asma y la calidad de vida, lo mismo que sobre medidas fisiológicas, beneficios que han sido encontrados tanto con loratadina como con cetirizina<sup>22-24</sup>. Quizá el potencial más importante para explotar en el manejo de ambas enfermedades descansa en la nueva familia de antileucotrienos, que podrían afectar mecanismos fisiopatológicos comunes a la rinitis y al asma tras su uso sistémico<sup>25</sup>, sin los efectos indeseables de otros antiinflamatorios, como los corticosteroides, y con mayor eficacia que la de los antihistamínicos, con mayor seguridad que la que se tiene con teofilina. Los estudios con estos medicamentos están aún en curso, pero en uno de ellos el uso de zafirlukast entre asmáticos con enfermedad persistente leve a moderada, de los cuales al menos el 77% presentaba rinitis alérgica, mostró una mejoría significativa en la puntuación de obstrucción nasal durante el período de estudio, mejoría que no se presentó entre quienes se manejaron con placebo<sup>26</sup>. En un estudio en el que se comparó el uso de montelukast más cetirizina contra el esquema de manejo con budesonida inhalada e intranasal en 14 asmáticos con rinitis alérgica, se demostró una mejoría equivalente con los dos esquemas de tratamiento, tanto en términos de la necesidad de uso de simpaticomimético adicional como rescate, lo mismo que sobre la actividad diaria, el puntaje de síntomas debidos al asma calificados por el paciente y el pico flujo diario<sup>27</sup>. En otro trabajo reciente, comparando el esteroide nasal e inhalado, pero esta vez solamente con la monoterapia con montelukast, se encontró eficacia comparable sobre los síntomas y marcadores inflamatorios de las vías aéreas inferiores y ambos esquemas redujeron significativamente los síntomas de rinitis alérgica<sup>28</sup>. Los potenciales beneficios del manejo de una enfermedad sobre la otra, en especial con las nuevas terapias de bloqueo de los mediadores comunes, todavía están en estudio y por explotarse.

**Interpretación de los hallazgos.** En este trabajo se encontró que entre los pacientes referidos a una consulta especializadas de asma, las enfermedades coexistentes son muy frecuentes, presentes en esta serie en 82% usando criterios de diagnóstico clínico aceptados y sencillos. Especialmen-

te frecuentes fueron las enfermedades del tracto respiratorio superior para las cuales se ha descrito un sustrato inflamatorio e inmunológico similar al del asma bronquial: rinitis en 57% y sinusitis en 21%.

Una de las razones por las que es importante el conocimiento y la búsqueda de las condiciones comórbidas en los asmáticos es por su impacto potencial sobre el manejo de la enfermedad. La severidad clínica del asma y la necesidad de tratamiento más intenso parecen mayores entre los pacientes en quienes se asocian al asma las enfermedades inmunológicas del tracto respiratorio superior, pero los datos acerca de esta asociación no han sido descritos.

Encontramos un incremento no significativo del riesgo de uso de corticosteroides orales en los pacientes con comorbilidad, que se asocia con un intervalo de confianza amplio y no permite excluir en este trabajo la hipótesis de que la severidad del asma y la intensidad del tratamiento deben ser mayores, siguiendo las guías actuales de manejo, en presencia de comorbilidad dada por rinitis o sinusitis.

**Limitaciones del estudio.** La ausencia de diferencia en la severidad y la pauta de tratamiento entre asmáticos sin y con comorbilidad en este trabajo o su incremento pero en forma no precisa (con intervalos de confianza del riesgo que incluyen la unidad), podría explicarse por el diseño y concepción misma del estudio, que se realizó en un grupo de pacientes altamente seleccionados y remitidos por la dificultad para el manejo del asma, lo que lleva a que desde el comienzo, aún sin comorbilidad, la probabilidad previa de tratarse de un asmático más grave que los usuales y requerir tratamiento intenso es alta. Este tipo de problema es común en estudios realizados con base en centros de remisión y solamente puede resolverse al comparar estos hallazgos con los de otros niveles de atención o en estudios epidemiológicos que involucren una base poblacional definida o más amplia.

Una crítica potencial puede ser la gran variabilidad que en la práctica existe en el uso de los términos "rinitis", "sinusitis" o "hipertensión", o en las demás enfermedades comórbidas, pero el uso de los criterios de diagnóstico sencillos y de manera homogénea por el mismo investigador a lo largo del estudio disminuye, al menos en parte, los errores asociados con estas definiciones.

Lo mismo puede decirse del patrón de tratamiento como medida de desenlace en un estudio

observacional, pues por tratarse de una conducta médica está sujeta a gran variabilidad. Sin embargo, todas las decisiones de manejo se guiaron por la clasificación de severidad y los pasos del tratamiento sugeridos por el Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma vigente en este momento, lo que disminuye la variabilidad.

## CONCLUSIÓN

En este grupo de pacientes asmáticos remitidos a una consulta especializada de asma, las enfermedades coexistentes, especialmente las del tracto respiratorio superior, son altamente frecuentes y requieren esfuerzos adicionales de estudio y tratamiento. No es posible conocer con precisión en este trabajo el impacto de la comorbilidad sobre la gravedad del asma ni la necesidad e intensidad de tratamiento. La atención de los pacientes con asma más severa, remitidos a centros de referencia, requiere conocimiento y experiencia en el manejo de otras enfermedades inmunológicas del tracto respiratorio superior, lo que señala necesidades educativas adicionales para todos los médicos que atienden pacientes con asma y la necesidad de trabajo en grupos interdisciplinarios.

## BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Diseases Control and Prevention. Surveillance for asthma - United States, 1960-1995. *MMWR* 1998; 47: 1-27
- Comité Nacional Conjunto de Asma. Asma: Guías para diagnóstico y manejo del asma. *Rev Colomb Neumol* 1999; 11 (supl): S1-S54.
- Rossi OVJ, Pirella T, Laitinen J et al. Sinus aspirates and radiographic abnormalities in severe attacks of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 103: 209-216.
- Simmons FER. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 534-540.
- Solarte I, Caicedo M, Restrepo S y cols. Síntomas respiratorios y prevalencia de asma en menores de 14 años en Santafé de Bogotá. *Rev Colomb Neumol* 1999; 11: 305.
- Dennis R, Caraballo L, García E y cols. Prevalencia del asma y otras enfermedades alérgicas en Colombia. Resultados epidemiológicos finales en Santafé de Bogotá. *Rev Colomb Neumol* 1999; 11: 305.
- National Asthma Education Program. Guidelines for the diagnosis and treatment of asthma II. National Institutes of Health, Bethesda, 1997. Publication 97-4051.
- Prisant LM. Hypertension. En Conn RB, Borer WZ and Snyder JW (Editores), *Current Diagnosis*, 9<sup>th</sup> Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1997, p. 349-358.
- McQuaid KR. Diseases of the esophagus. En Tierney LM, McPhee SJ y Papadakis MA (Editores), *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Lange Medical Books, New York 2000, p. 578-595.
- Hong SC. Disorders of the nose and paranasal sinuses. En Conn RB, Borer WZ and Snyder JW (Editores), *Current Diagnosis*, 9<sup>th</sup> Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1997, p. 275-297.
- Kapsali T, Horowitz E, Diemer F et al. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S138.
- Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S352-S356.
- Bucca C, Rolla G, Brusino L et al. Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic airway dysfunction? *Lancet* 1995; 346: 791-795.
- Slavin RG. Complications of allergic rhinitis: implications for sinusitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S357-S360.
- Palma-Carlos AG, Branco-Ferreira M and Palma-Carlos ML. Allergic rhinitis and asthma, more similarities than differences. *Allerg Immunol* 2001; 33: 237-241.
- Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD et al. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 250-256.
- Greiff L, Andersson M, Svensson C et al. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. *Eur Resp J* 1998; 11: 1268-1274.
- Naclerio RM, Bartenfelder D, Proud D et al. Theophylline reduced the response to nasal challenge with antigen. *Am J Med* 1985; 79: 43-47.
- Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984; 783: 526-529.
- Corren J, Rachelefsky GS. Interrelationship between sinusitis and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 1994; 14: 171-183.
- Nishioka GJ, Cook PR, Davies WE et al. Functional endoscopic sinus surgery in patients with sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1994; 110: 494-500.
- Corren J, Harris A, Fourre J et al. Efficacy and safety of loratadin plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergy rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 781-788.
- Bousquet J, Emonot A, Germoutz J et al. Double-blind multicentre study of cetirizine in grass-pollen-induced asthma. *Ann Allergy* 1990; 10: 504-508.
- Aubier M, Neukirch C and Melac M. Effect of cetirizine on bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2001; 56: 35-42.
- Meltzer Eo. Role for cysteinyl leukotriene receptor antagonist therapy in asthma and their potential role in allergic rhinitis based on the concept of "one linked airway disease". *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 176-185.
- Nathan RA, Bernstein JA, Bielory L et al. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 935-942.
- Wilson AM, Orr LC, Sims EJ et al. Antiasthmatic effects of mediator blockade versus topical corticosteroid in allergic rhinitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1297-1301.
- Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 616-624.