



Rinosinusitis y EPOC: dos enfermedades concomitantes u otra evidencia de sólo una enfermedad de la vía aérea

Hernández-Zenteno RJ,¹ Ramírez-Venegas A,¹ Sansores Martínez RH²

RESUMEN. La rinosinusitis es un determinante de la caída de la función pulmonar, la cual acompaña muy frecuentemente al asma. Está bien descrito el mecanismo por el cual la irritación continua y repetida del humo de tabaco conduce a inflamación en EPOC. Si ello es capaz de originar todo este daño y desorden a nivel del aparato respiratorio inferior, es de esperarse que también hayan cambios inflamatorios a nivel superior. Como las evidencias sugieren, el tabaquismo afecta al aparato de aclaración mucociliar a nivel nasal. Tanto la vía aérea inferior como superior están conectadas porque comparten características anatómicas y funcionales. Las exacerbaciones de EPOC se acompañan de síntomas nasales y ambos compartimentos comparten patrones bacteriológicos. La prevalencia de sinusitis en EPOC sólo se conoce a través de encuestas y va del 12 hasta 88%. El abordaje de la sinusitis en EPOC mediante el uso de tomografía computada, considerada como estándar de oro es reciente y su prevalencia es del 51%. Se ha demostrado inflamación simultánea, alta y baja, en pacientes estables y exacerbados por elevación de citocinas. El sistema respiratorio es una vía aérea única y ante todo paciente con EPOC debemos tomar en cuenta la participación nasal.

Palabras clave: EPOC, exposición humo de tabaco, inflamación vía aérea superior, rinosinusitis.

ABSTRACT. Rhinosinusitis is a determinant for pulmonary function decline, which very often coexists along with asthma. The mechanism by which repetitive and continue irritating tobacco smoke exposure leads to inflammation is well described. If that is able to produce this injuries and disorders at lower airway level, it expects there are upper airway inflammatory changes as well. Evidence suggests, tobacco smoking affects the nasal mucociliary clearance apparatus. Upper and lower airway are connected because they share morphological and functional features. Acute exacerbations of COPD are accompanied by nasal symptoms and both compartments have the same infectious bacteriological pattern. The prevalence of sinusitis in COPD is just known by surveys, being from 12% up to 88%. The sinusitis approach of COPD, by using Sinus Computed Tomography as the gold standard has been done recently and the prevalence is 51%. Simultaneous inflammation has been demonstrated in both compartments, as in stable as in exacerbation state by cytokines increment. Respiratory system is just one unique airway along its length.

Key words: COPD, tobacco smoke exposure, upper airway inflammation, rhinosinusitis.

Se sabe que el 90% de los casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) están asociados al consumo de tabaco, y en nuestro país además, una tercera parte de la enfermedad es originada por la exposición crónica al humo de leña.^{1,2}

Se ha especulado sobre la posibilidad de que otros determinantes de la caída acelerada de la función pulmonar, (volumen espiratorio forzado en el primer segundo, VEF₁), como son la hiperreactividad bronquial (HRB),³ la atopia y la eosinofilia,⁴ promuevan el subsecuente esta-

blecimiento y perpetuación de la enfermedad, las cuales conforman la famosa "teoría holandesa". Sin embargo, las observaciones son conflictivas, debido a la existencia común de estos rasgos en los pacientes con asma bronquial. Un factor de riesgo adicional a tal efecto (repercusión en la función pulmonar), es la presencia simultánea o concomitante de rinosinusitis crónica (RSC). Es de hacer notar que las enfermedades de las vías aéreas superiores e inferiores pueden coexistir no como dos entidades diferentes y separadas, sino como la extensión de una sola enfermedad. Esto está plenamente documentado para el caso de la fibrosis quística y el asma, en donde no se ha determinado bien si en realidad se trata de una relación causal de asociación o un epifenómeno.⁵⁻⁹ Misma asociación se observa en algunas vasculitis sistémicas, enfermedades de la colágena y en la sarcoidosis.¹⁰ La sinusitis y el asma están frecuentemente asociadas en el mismo paciente; hasta en un 80% de los

¹ Clínica de EPOC del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

² Centro Respiratorio de México, Hospital Médica Sur.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Hernández-Zenteno Rafael

Clínica de EPOC del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Tlalpan 4502, Colonia Toriello Guerra, 14080, México D.F.

asmáticos tienen rinitis y un 30% de aquéllos con rinitis alérgica tienen asma.^{11,12} En el síndrome de Samter (que son asmáticos con intolerancia al ácido acetilsalicílico y poliposis nasal), la sinusitis es desde luego común. Se ha visto durante las crisis agudas de asma de sujetos que se presentan a servicios de urgencias, la ocurrencia en un 87% de anomalías de los senos paranasales en sus radiografías convencionales simples, siendo el seno maxilar el más frecuentemente afectado. Otra prueba confirmatoria de tal asociación es que el asma es peor cuando la nariz está involucrada y cuando la rinitis alérgica está bien tratada puede mejorar al asma acompañante.¹⁰

Antes de entrar en tema repasemos qué acontece cuando el humo del tabaco (HT) arremete al pulmón.

INFLAMACIÓN Y DAÑO PULMONAR POR EXPOSICIÓN AL HUMO DE TABACO

Está bien descrito el mecanismo por el cual la irritación continua y repetida del HT conduce a una respuesta inflamatoria de la mucosa bronquial, principalmente mediante dos mecanismos: un fenómeno de estrés oxidante (caracterizado por daño de los radicales libres de oxígeno)¹³ y un desbalance del equilibrio proteasas-antiproteasas (a la fecha es la que mejor explica el proceso destructivo que se observa en el enfisema pulmonar), ambos comandados por una serie de enzimas proteolíticas (matriz de metaloproteasas) predominantemente la elastasa de neutrófilos.

Una vez despertados estos mecanismos, se presentan cambios (anatómicos e histológicos) iniciales en los bronquiolos de menos de 2 mm de diámetro (bronquiolitis o enfermedad de la vía aérea pequeña), y el proceso de destrucción se extiende desde las paredes alveolares hasta la matriz intersticial, produciendo lo que se conoce como enfisema. Se ha demostrado^{14,15} que existe un incremento de linfocitos e infiltración de macrófagos en la mucosa de la vía aérea en aquellos fumadores con obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA, VEF1 menor del 70% del predicho), en comparación con aquellos que sólo tienen tos y expectoración, sin OCFA. El incremento de los linfocitos depende de un aumento y activación de los linfocitos CD4+ y CD8+. El patrón inflamatorio tan complejo visto en la EPOC, consecuentemente desemboca en el colapso dinámico de grados variables de la luz bronquial, aumentando la distensibilidad pulmonar y eventualmente incrementando la resistencia de la vía aérea debido al remodelamiento de los tejidos subepiteliales.¹³

Generalmente estos cambios son irreversibles y constituyen la patogenia de la disminución de los flujos espiratorios.¹⁶⁻¹⁸ Por lo que, la evaluación y la evolución dependen claramente de la función pulmonar, y la mejor forma de expresarla, es a través del VEF1. A medida que

éste disminuye, aparecen los signos y síntomas que caracterizan a la enfermedad: la disnea, el *Cor pulmonale* y el deterioro en la calidad de vida.¹

Si el HT es capaz de originar todo este daño y desorden a nivel del aparato respiratorio inferior, como el humo entra en contacto con la vía aérea superior, es de esperarse que también hayan cambios inflamatorios a ese nivel, de hecho el HT está asociado a varias enfermedades nasales y sinusales agudas y crónicas, incluyendo inflamación nasal inespecífica, rinitis y cáncer.¹⁰

EFFECTOS DEL TABAQUISMO SOBRE EL EPITELIO NASO-SINUSAL

Algunos de los constituyentes del HT como el dióxido de azufre, formaldehído y la acroleína tienen efectos ciliostáticos sobre la mucosa nasal, dañando el aclaramiento mucociliar. Basta fumar al menos 20 cigarrillos al día por sólo 5 años para generar daño nasosinusal. En estudios controlados, al compararse fumadores contra portadores de rinitis alérgica y contra controles sanos, se ha observado alteraciones en la función del epitelio nasosinusal mediante la prueba de sacarina; además se ha corroborado, que estos defectos en la dinámica del aclaramiento mucociliar, están relacionados a la alteración en la cantidad y calidad del moco, incoordinación ciliar y destrucción de las células ciliadas mediante biopsias obtenidas por endoscopia nasal;¹⁹⁻²¹ y no sólo eso, cuando el tabaquismo es intenso se ocasiona también hiperplasia del tejido linfoideo nasofaríngeo.²² Se ha llegado más lejos, a nivel de biología molecular se ha detectado expresión del gen de la interleucina 8 (IL-8) para la mucosa sinusal en el 55% de los individuos con rinosinusitis.²³ En base a estos hallazgos, es suficiente la exposición pasiva al HT para impactar en la aparición de enfermedades de la vía aérea superior (otitis, rinitis, sinusitis, etc.), como se ha observado en infantes y/o parejas, quienes conviven con los fumadores dentro de la misma vivienda o dentro del mismo ambiente laboral, como en el caso de compañeros de trabajo. Por otro lado, la afectación llega a ser más delicada, ya que se ha reportado una tendencia mayor hacia el requerimiento de tratamiento quirúrgico en fumadores con sinusitis crónica bajo tratamiento farmacológico.²⁴⁻²⁷ Además, bajo otra perspectiva, en fumadores normales (función pulmonar normal), los niveles de IL-8 detectados en lavado nasal están significativamente más bajas después de abandonar el tabaco.²⁸ Como las actuales evidencias sugieren, el tabaquismo no solamente está asociado a daño bronquial y alveolar, sino que también ocasiona daño a nivel del epitelio de la vía aérea superior,^{22,24,26} por lo que es de esperarse que un sujeto con EPOC pueda cursar con RSC. Sin embargo, no hay reportes acerca de la prevalencia de RSC en

fumadores; sólo se ha descrito inflamación nasal no específica crónica (INNEC) secundaria a la exposición al HT.^{29,30}

Para entender mejor la relación de dos órganos anatómica y fisiológicamente distantes en apariencia, hay que recalcar que tanto los senos paranasales como la vía aérea inferior, a partir de invaginaciones del endodermo en el mediastino anterior tienen un origen embrionario común, estando ambas revestidas histológicamente del mismo epitelio columnar ciliado pseudoestratificado, compartiendo funciones parecidas, como la secreción mucosa y la limpieza mucociliar. Aunque la irrigación es independiente, en cuanto a la inervación están interrelacionadas por algunos centros nerviosos para el nervio trigémino y para el nervio vago.⁸

CONEXIÓN ANATOMOFUNCIONAL ENTRE LA VÍA AÉREA SUPERIOR E INFERIOR (MECANISMO DEL REFLEJO SINUBRONQUIAL)

Algunos estudios en modelos experimentales, han demostrado que se puede inducir broncoconstricción al aplicarse algunos irritantes o estimulación eléctrica sobre la mucosa nasal.³¹⁻³³ Se asume, que al estimularse el nervio trigémino que recoge el estímulo en la mucosa nasal (vía aferente), se obtiene una respuesta eferente vía nervio vago, integrándose un reflejo sino-nasal-bronquial.³²⁻³⁴ Algunos autores han encontrado después de colocar un estímulo (irritante alérgico) en la mucosa nasofaríngea de pacientes atópicos, un aumento en la resistencia bronquial, la cual se acentúa aún más, si la vía aérea superior se encuentra inflamada.^{8,11,31} Se ha descrito también en pacientes asmáticos un incremento del 34% en el reflejo sinubronquial y de un 46% en el reflejo olfato-bronquial, lo cual traduce que no se requiere de un estímulo potente para despertar el reflejo sinubronquial, siendo suficiente incluso un olor. Otro ejemplo de tal asociación se ha detectado en la rinopatía vasomotora, en la cual se ha detectado HRB latente sin haber patología pulmonar subyacente. Aparte de las conexiones neurológicas ya comentadas, existen otros mecanismos que podrían explicar este reflejo:

1) La microaspiración bronquial de secreciones infectadas provenientes de los senos paranasales durante el sueño, 2) broncoespasmo inducido por estimulación vagal desencadenada en el seno paranasal, 3) respiración oral excesiva, con resequeidad bronquial, debida a la obstrucción nasal, 4) producción bacteriana de toxinas betabloqueadoras y 5) producción de citocinas y mediadores de la inflamación, principalmente leucotrienos y proteína básica mayor, por parte de los eosinófilos^{23,31-34} (Figura 1).³⁵

Antonisen desde su definición de exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC) contempla la coriza como

un criterio menor acompañante, y hay estudios que demuestran la asociación de infecciones respiratorias altas (IRA) de origen viral hasta en un 50% con las EABC, pero no está claro si éstas desencadenan a las EABC, o si la EPOC propicia las mismas IRA.³⁶ En este contexto el adenovirus puede amplificar la inflamación en la vía aérea inferior.

Entre el 50-80% de las exacerbaciones de la bronquitis crónica (EBC) son explicadas por infecciones bacterianas, llegándose a colonizar el tracto respiratorio inferior en estos pacientes; los agentes etiológicos más comunes son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y la *Moraxella catarrhalis*.

En cuanto a la RSC se han aislado gérmenes hasta en el 80% de los casos, encontrándose en orden decreciente de importancia los siguientes: *Staphylococcus coagulasa negativo* (31%), *Haemophilus influenzae* (25%), *Streptococcus pneumoniae* (12%), *Moraxella catharralis* (10%) y *Pseudomonas aeruginosa* (7%). Vemos que se comparten características bacteriológicas entre las exacerbaciones superiores e inferiores.^{37,38}

En otro estudio interesante, se encontró que los pacientes colonizados en esputo por microorganismos potencialmente patógenos tenían una carga bacteriana nasal alta, por lo tanto una asociación entre la colonización bacteriana bronquial, descarga retronal y carga bacteriana nasal en sujetos con EPOC estable no es poco dudosa.³⁹

SINUSITIS Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

Solamente siete estudios comentan la prevalencia de sinusitis o de síntomas nasales, y son estudios realizados en cohortes de pacientes con EPOC; como los de Dewan, Van Manen, Campbell y Montnémery,⁴⁰⁻⁴³ que reportan una prevalencia de 12 hasta 40%, detectada mediante encuestas (cuestionario) y tienen un enfoque más epidemiológico. En otros estudios, Khaitov⁴⁴ documenta la sinusitis de manera aparentemente más adecuada, reporta una prevalencia de 80% en pacientes con bronquitis crónica. Hurst⁴⁵ evalúa el impacto de síntomas nasales sobre la calidad de vida en EPOC moderado y severo donde encontró que el 88% de los sujetos experimentaban síntomas nasales y Roberts,⁴⁶ por otro lado, encontró una prevalencia de 75% de síntomas nasales en pacientes con EPOC moderado a severo (siendo los síntomas más frecuentes la descarga nasal en 52.5% y los estornudos en el 46% de los casos). El problema de estos escasos estudios existentes, está en relación a defectos metodológicos que pueden subestimar o sobreestimar su prevalencia (Cuadro 1).

Interacciones de la vía superior e inferior

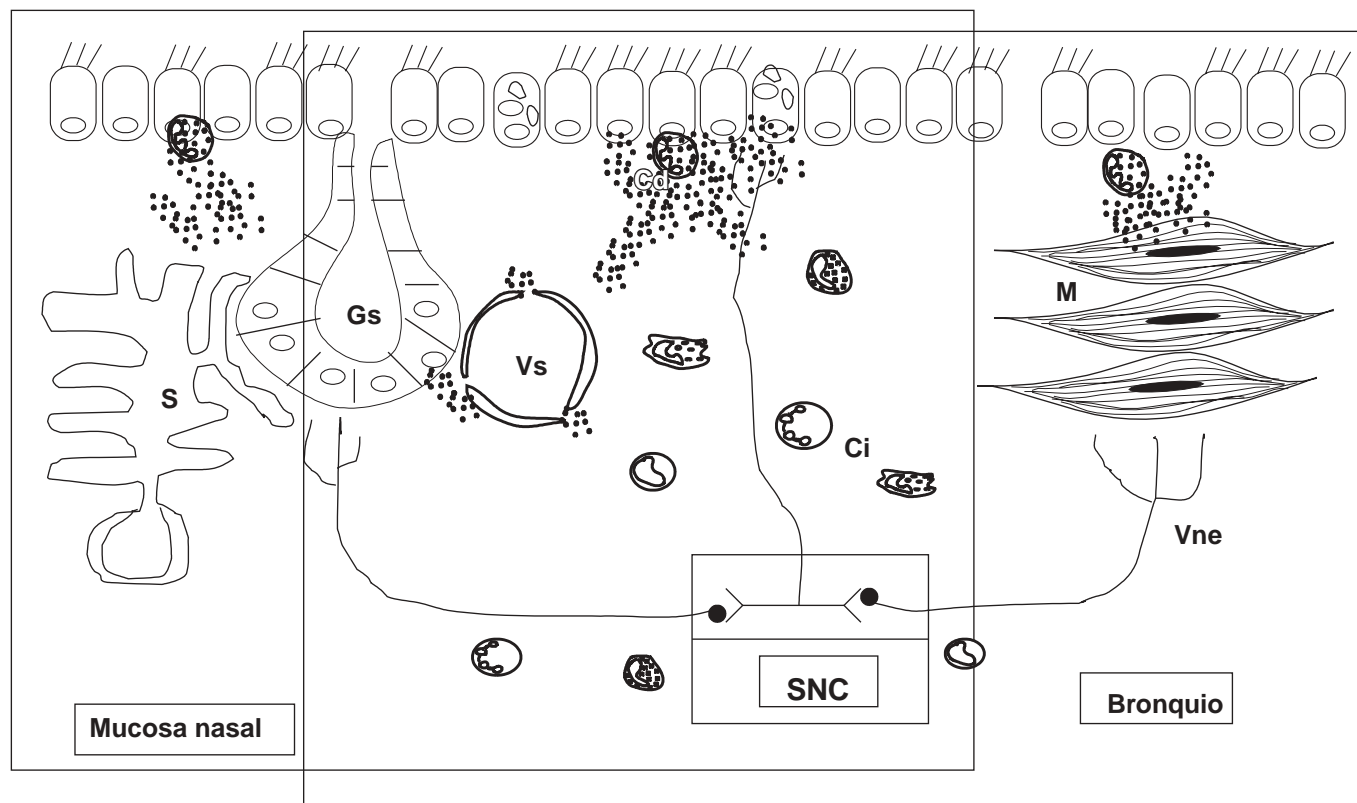


Figura 1. El compartir la mucosa nasal y bronquial el mismo epitelio, los vuelve susceptibles a las partículas inhaladas y los niveles aumentados de citocinas inflamatorias se propagan vía endógena desde la nariz hasta los bronquios. La diferencia anatómica más obvia entre la vía aérea superior e inferior es la presencia de sinusoides venosos y glándulas submucosas grandes en la primera y la presencia de estrato de músculo liso en la segunda. Modificada de la referencia 35. S = sinusoides venoso, Ci = células inflamatorias, Cd = células degranulando, Gs = glándula submucosa, Vs = vaso sanguíneo, Vne = Vías nerviosas eferentes, SNC = sistema nervioso central, M = Músculo liso.

Cuadro 1. Prevalencia de sinusitis en EPOC.

Autor	Número de sujetos	Tipo de sujetos (Diagnóstico)	Tipo de EPOC	Abordaje de sinusitis	Prevalencia (%)	Referencia (año)
Dewan	107	EPOC	Exacerbación de todos los estadios	Registros clínicos	38	40 (2000)
Van Manen	290	Asma y EPOC	Obstrucción irreversible	Encuesta de síntomas	12.4	41 (2001)
Campbell	59	Bronquitis crónica	VEF1 > 60 p%p VEF1/FVC > 0.50	Encuesta de síntomas	33	42 (1985)
Montnémery	392	EPOC	No especificado	Encuesta de síntomas	40	43 (2001)
Hurst	65	EPOC	Moderado-severo	Cuestionario de síntomas	88	45 (2004)
Roberts	61	EPOC	Moderado-severo	Cuestionario de síntomas	75	46 (2003)

Siendo la tomografía computada (TC) el estándar de oro para el diagnóstico de RSC, recientemente nosotros determinamos a través de ésta la prevalencia de EPOC y sinusitis. Encontramos una prevalencia de 51%. Este es el primer estudio hasta donde sabemos que demuestra que la prevalencia de sinusitis en EPOC evaluada por TC es alta, esto presume que la presencia de enfermedad crónica de las vías respiratorias altas podrían explicar los episodios agudos de EPOC (datos aún no publicados⁴⁷).

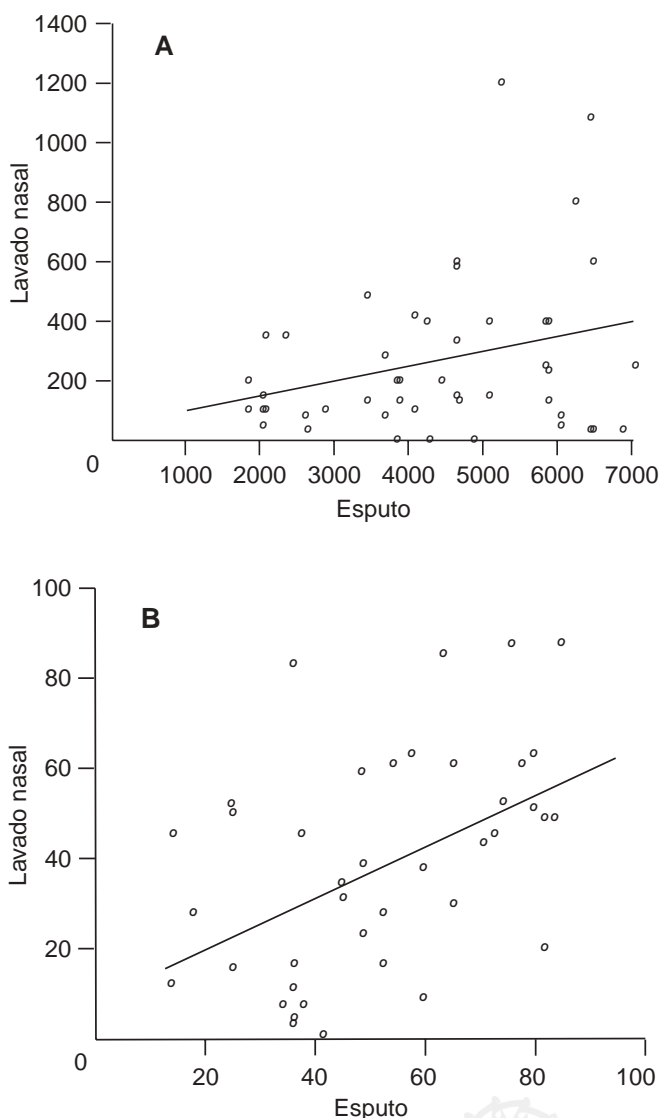


Figura 2. Inflamación superior e inferior concomitante. Panel A: Asociación de la interleucina 8 (IL-8, pg/mL) ($r = 0.30$ $p = 0.039$) en sujetos con EPOC estable entre vía aérea superior e inferior; misma comparación ($r = 0.50$ $p = 0.001$) con mieloperoxidasa (ng/mL), pero durante exacerbación de EPOC (Panel B).

Ahora, desde un punto de vista molecular, Hurst³⁹ estudió la asociación entre inflamación de vía aérea superior e inferior en pacientes con EPOC estable, y mostró un incremento en la concentración nasal (lavado) de la proteína quimiotáctica de neutrófilos, la interleucina 8 (IL-8), que se correlacionó a un incremento de la misma IL-8 a nivel bronquial (esputo) en la misma magnitud y dirección (correlación positiva) (Figura 2, panel A). En este mismo sentido, adentrándose en inflamación a nivel molecular, el mismo autor (Hurst),⁴⁸ demuestra que la exacerbación de EPOC se asocia a una mayor inflamación nasal, bronquial y sistémica comparada al estado estable. Además, durante la exacerbación, hubo una fuerte asociación entre los marcadores inflamatorios nasales y séricos, pero no con los del esputo y en este contexto el grado de inflamación superior correlacionó con el grado de inflamación inferior en base a la concentración de mieloperoxidasa, concluyendo que la exacerbación de EPOC está asociada a inflamación de la vía aérea en toda su extensión.

Como hemos visto, se acepta que el sistema respiratorio completo es una vía aérea única, se recomienda de forma insistente que ante padecimientos de la vía aérea inferior, ya sea que se acompañen o no de síntomas de la vía aérea superior, se indague sobre la enfermedad nasosinusal, como se ha hecho hasta hoy en día en todo paciente asmático. Por lo que, ante un caso de EPOC debemos asomarnos a la vía aérea superior aparte del interrogatorio, a través de una rinoscopia, endoscopia o mediante una tomografía de senos paranasales según se valore el caso. Es posible suponer que las EABC en el paciente con EPOC, pudieran tener su origen en una sinusitis crónica en estos sujetos. Más estudios se requieren para buscar una asociación entre sinusitis y exacerbaciones en EPOC.

REFERENCIAS

1. Fletcher CM, Peto R, Tinker C, Speizer FE. The natural history of chronic obstructive lung disease in working men in London. Oxford University Press, New York. 1976.
2. Pérez-Padilla J, Regalado J, Vedal S, Paré P, Chapela R, Sansores R, Selman M. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. 1996; 154(3 Pt 1): 701-6.
3. Orie NG, Sluiter HJ, De Vries K, Tammeling GH, Witkop J. The host factor in bronchitis. In: Orie NG, Sluiter HJ, editors. Bronchitis. Royal Vangorcum, Assen. 1961: 43-59.
4. O'Connor G, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and nonspecific airway hyper-responsiveness in the pathogenesis of obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 225-252.
5. De Benedictis FM, Bush A. Rhinosinusitis and asthma. Epiphenomenon or causal association. Chest 1999; 115: 550-556

6. Campanella SG, Asher MI, Current controversies: sinus disease and the lower airways. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31(2): 165-72.
7. Friday GA, Fireman P. Sinusitis and asthma: clinical and pathogenetic relationships. *Clin Chest Med* 1988; 9(4): 557-65.
8. Minor MW, Lockey RF. Sinusitis and Asthma. *South Med J* 1987; 80(9): 1141-7.
9. Slaving RG. Asthma and sinusitis. *Allergy Clin Immunol* 1992; 90(3pt2): 534-7.
10. Wallaert B, Chanez P, Godard P. The nose and lung diseases. United Kingdom: European Respiratory Society Journals, 2001: 1-183.
11. Fedoseev GB, Pluzhnikov MS, Riazantsev SV. Rhinobronchial reflex in patients with chronic asthma. *Ter Arkh* 1986; 58(4): 13-7.
12. Brown JA. Sino-Bronchial reflex, asthma and sinusitis. *Jsc Med Assoc* 1992; 88(7): 340-3.
13. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. The oxidative stress study group. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-357.
14. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferrareso A, Drigo R, Potena A, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 301-306.
15. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994b; 150: 1646-1652.
16. O'Connor GR, Sparrow D, Weiss ST. A prospective longitudinal study of methacholine airway responsiveness as a predictor of pulmonary-function decline: the normative aging study. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1995; 152: 87-92.
17. Bosken CH, Wiggs BR, Paré PD, Hogg JC. Small airway dimensions in smokers with obstruction to airflow. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 563-570.
18. Wiggs B, Bosken C, Paré PD, Hogg J. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1251-1258.
19. Ogino S, Nose M, Irifune M, Kikumori H, Igarashi T. Nasal mucociliary clearance in patients with upper and lower respiratory disease. *ORL J Otorhinolaringol Relat Spec* 1993; 55(6): 352-5.
20. Mahakit P, Pumhirum P. A. Preliminary study of nasal mucociliary clearance in smokers, sinusitis and allergic rhinitis patients. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 1995; 13(2): 119-21.
21. Fox B, Bull TB, Makey AR, Rawbone R. The significance of ultrastructural abnormalities of human Cilia. *Chest* 1981; 80(6 Suppl): 796-9.
22. Finkelstein Y, Malik Z, Kopolovic J, Bernhelm J, Daldetti M, Ophir D. Characterization of smoking-Induced Nasopharyngeal lymphoid hyperplasia. *Laryngoscope* 1997; 107(12 pt 1): 1635-42.
23. Rhyoo C, Sanders SP, Leopold DA, Proova D. Sinus mucosal IL-8 gene expression in chronic rhinosinusitis. *Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (3pt 1): 395-400.
24. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes, and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992; 102(Suppl 57): 1-18.
25. Kushnick SD, Pelton-Henrion MS, McCormick SA, et al. A scanning electron microscopic study of smoking and age-related changes in human nasal epithelium. *AM J Rhinol* 1992; 6: 185-190.
26. Quinlan MF, Salman SD, Swift, DL, et al. Measurement of mucociliary function in man. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 13-23.
27. Fitzpatrick TM, Blair Ea. Upper airway complications of smoking. *Clin Chest Med* 2000; 21(1): 147-157.
28. Sánchez-Cuaxospa MA, Rivera-Rosales RM, Banales JL, Vazquez L, Ramírez-Venegas A, Sansores RH. Nasal and bronchial inflammation markers in smokers before and after smoking cessation. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2005; 2: A395.
29. Small P, Barret D. Nonspecific nasal reactivity and smoking. *Ann Allergy* 1994; 73: 114-116.
30. Benninger MS. The impact of cigarette smoking and environmental tobacco smoke on nasal and sinus disease: a review of the literature. *Am J Rhinol* 1999; 13: 435-438.
31. Gani F, Valleseg, Piglia P, Senna G, Mezzelani P, Pozzzi E, Rhinobronchial syndrome. *Resenti Prog Med* 2000; 91(12): 667-74.
32. Friedman WH, Katsantonis GP. Staging systems for chronic sinus disease. *Ear Nose Throat* 1994; 73(7): 480-4.
33. Makolkin VI, Chichkova NV, Oycharenko SI. Characteristics of the course of bronchial asthma in patients with associated diseases of the upper respiratory tract. *Klin Med (Mosk)* 1996; 74(3): 39-42.
34. Marney SR. Pathophysiology of reactive airway disease and sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 10.
35. Mygind N, Busgaard H. Applied anatomy of the airways. In: Mygind N, Pipkorn U, Dahl R, eds. *Rhinitis and asthma: Similarities and differences*. Copenhagen, Munksgaard 1990: 21-37.
36. Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TMA, Perera WR, Wedzicha JA. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 846-852.
37. Klossek JM, Dubrevil L, Richet H, et al. Bacteriology of chronic purulent secretions in chronic rhinosinusitis. *J Laringol and Otol* 1998; 112(12): 1162-6.
38. Chan J, Hadley J. The microbiology of chronic rhinosinusitis: results of a community surveillance study. *Ear Nose and Throat J* 2001; 80(3): 143-5.
39. Hurst JR, Wilkinson TM, Perera WR, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD. *Chest* 2005; 127(4): 1219-26.
40. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, Niederman MS. Acute exacerbation of COPD. Factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000; 117(3): 662-71.
41. Van Manen JG, Bindels P, Ijzermans C, Van Der Zee JS, Bottem B, Schade E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(3): 287-93.
42. Campbell AH, Barter CE, O'Connell JM, Huggins R. Factors affecting decline of ventilatory function in chronic bronchitis. *Thorax* 1985; 40: 741-48.

43. Monnémy P, Svensson C, Ädelroth E, Lofdahl CG, Adersson M, Greiff L, Persson CGA. Prevalence of nasal symptoms and their relation to self-reported asthma and chronic bronchitis/emphysema. *Eur Respir J* 2001; 17: 596-603.
44. Khaitov RK. Significance of combined treatment of pathology of the upper respiratory tract in patients with chronic specific lung diseases. *Vestn Otorinolaringol* 1989; (4): 45-9.
45. Hurst JR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2004; 98(8): 767-70.
46. Roberts NJ, Lloyd-Owen SJ, Rapado F, Patel IS, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between chronic nasal and respiratory symptoms in patients with COPD. *Respir Med* 2003; 97(8): 909-14.
47. Hernandez-Zenteno RJ, Silva J, Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Mena AL, Gorbatchev D. Prevalence of chronic rhinosinusitis in COPD stable patients. Abstract in press for European Respiratory Society International Congress 2006.
48. Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(1): 71-8.

