

ANORMALIDADES PULMONARES SUBCLÍNICAS DE LA RINITIS

Subclinical pulmonary abnormalities of rhinitis

Ricardo J. Saranz¹, Natalia A. Lozano¹, Alejandro Lozano¹, Yanina V. Berardi¹, María del Pilar Bovina Martijena¹, María F. Agresta², Luciano Ianiero²

RESUMEN

Por razones epidemiológicas, fisiopatológicas y clínicas se considera la vía respiratoria como una unidad. Se han descrito alteraciones subclínicas pulmonares en pacientes con rinitis sin otra manifestación respiratoria. Estas se expresan como anomalías en la función pulmonar; hiperreactividad bronquial e inflamación endobronquial, consecuencia probable de un mismo fenómeno inflamatorio sistémico con impacto en nariz y pulmón, que no necesariamente tienen una expresión clínica completa. Si bien existen publicaciones que reportan un riesgo incrementado de desarrollo de asma en esa población de pacientes con rinitis, las opiniones no son unánimes; sin embargo, la mayoría de los autores sugieren un cuidadoso seguimiento clínico de esos pacientes.

Se conoce la eficacia de los antihistamínicos, los esteroides intranasales y la inmunoterapia con alérgenos para el manejo de la rinitis, pero es difícil afirmar su rol para evitar su progresión clínica al asma. No obstante, existen evidencias de que el tratamiento de la rinitis tiene impacto favorable sobre la afectación pulmonar asintomática de estos pacientes.

En esta revisión abordamos la prevalencia y las características de las anomalías pulmonares existentes en rinitis, tanto en la población pediátrica como en adultos, sus probables connotaciones evolutivas y las posibilidades de intervención terapéutica que podrían modificar la evolución natural de la enfermedad respiratoria.

Palabras claves: clave: rinitis alérgica, rinitis no alérgica, asma, hiperreactividad bronquial, obstrucción bronquial, fracción exhalada de óxido nítrico.

ABSTRACT

For epidemiological, pathophysiological and clinical reasons airway is considered as a unit. There have been described subclinical pulmonary abnormalities in patients with rhinitis without other respiratory complaint. These are expressed as abnormalities in lung function, bronchial hyperreactivity and inflammatory bronchial involvement, likely as a result of the same phenomenon with systemic inflammatory impact on the nose and lungs, which does not necessarily have a full clinical expression.

While there are some publications that report an increased risk of developing asthma in this population of patients with rhinitis, opinions are not unanimous, but the authors suggest a careful clinical monitoring of these patients.

Although current treatments, such as antihistamines, intranasal steroids and allergen immunotherapy, are quite effective for management of rhinitis, it has proven much more difficult to confirm any influence to prevent progression to asthma. However there is evidence that treatment of rhinitis has favorable impact on asymptomatic pulmonary involvement in these patients.

In this review we address the prevalence and characteristics of existing rhinitis lung abnormalities in both pediatric and adult population, their probable predictive value and possibilities for therapeutic intervention that could modify the natural history of respiratory disease.

Key words: allergic rhinitis, non allergic rhinitis, bronchial hyperreactivity, bronchial obstruction, fractional exhaled nitric oxide.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(2):67-74

INTRODUCCIÓN

La rinitis es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal, caracterizada por rinorrea anterior o posterior, estornudos, obstrucción y/o prurito nasal, que adquiere re-

levancia por su elevada prevalencia y por el compromiso de la calidad de vida de niños y adultos que la padecen¹.

La conexión entre las vías aéreas superior e inferior ha sido considerada desde tiempos remotos, pero se la ha investigado en profundidad en las últimas dos décadas con estudios de perfil anatómo-fisiológicos, epidemiológicos y clínicos, con lo que se ha sugerido la hipótesis de una vía aérea única²⁻⁶.

Ese modelo ha sido mejor estudiado con la relación existente entre rinitis y asma. La rinitis es ubicua en pacientes con asma. Más del 80% de los pacientes con asma tienen rinitis y 10 a 40% de los que padecen rinitis tienen asma⁷. Asimismo, la rinitis, más allá de su etiología, se comporta como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma⁸⁻¹¹.

El nexo entre las vías aéreas superior e inferior también está sustentado por la evidencia de que en muchos pacientes con rinitis, sin asma, existen alteraciones subclínicas en su vía aérea inferior expresadas como función pulmonar anormal, hiperreactividad bronquial e inflamación endobronquial que no tienen correlación sintomática, pero que tienen potencial para contribuir al riesgo de progreso posterior al asma clínica¹².

1. Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola. Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

2. Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

Correspondencia: Ricardo J. Saranz | Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Oncativo 1248, (X5004FHP) Córdoba, Rep. Argentina | rsaranz@arnet.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses. Este trabajo de revisión se realizó con financiación de la Secretaría de Investigación y Vinculación Tecnológica de la Universidad Católica de Córdoba.

Recibido: 06/2015 | Aceptado: 07/2015

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 y cols. <i>Allergy</i> 2008 ¹³	392	P-E	20-49*	87%	FEF25-75% (<80%)
Ciprandi G y cols. <i>Clin Exp Allergy</i> 2010 ¹⁴	200	P-E	8-16*	42%	FEF25-75% (<80%)
Ciprandi G y cols. <i>Laryngoscope</i> 2010 ¹⁵	1539	P-E	17-56*	23%	FEF25-75% (<75%)
Mohammad Y y cols. <i>Prim Care Respir J</i> 2011 ¹⁶	60	P-E	28±9**	16,2%	FEF25-75% (<65%)
Ciprandi G y cols. <i>Allergy</i> 2011 ¹⁷	1469	P-E	18-48*	17,8%	FEF25-75% (<65%)
Ianiero L y cols. <i>Arch Argent Ped</i> 2013 ¹⁸	84	P-E	6-18*	25%	FEV1/FVC (<80%)
Kessel A y cols. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2014 ¹⁹	202	P-E	11.6±3,4**	26,3%	FEF25-75% (<80%)

P: perenne. E: estacional. *: rango intercuartilo. **: media±DS. FEF25-75%: flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada; FEV1/FVC: índice entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la capacidad vital forzada y la capacidad vital forzada.

El propósito de la presente revisión es examinar las alteraciones pulmonares subclínicas en pacientes que presentan rinitis sin asma y sus posibles implicancias evolutivas y terapéuticas.

ALTERACIONES ESPIROMÉTRICAS SUBCLÍNICAS

Recientes evidencias demuestran alteraciones en la función pulmonar sin expresión clínica en pacientes con rinitis sin síntomas de asma¹³⁻¹⁹ (**Tabla 1**). Ciprandi y cols.¹³, en una investigación realizada en 392 adultos con rinitis alérgica (RA) persistente moderada grave sin sintomatología bronquial, detectaron alteraciones espirométricas en el 87% de los pacientes, considerado como criterio de anormalidad un valor del flujo espiratorio forzado de entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada (FEF 25-75%) menor al 80% del teórico previsto. Los mismos autores, en un estudio posterior¹⁷, observaron que la prevalencia de esa alteración disminuyó al 17,8% al restringir el umbral de anormalidad del FEF 25-75% a un valor menor al 65% del valor predictivo normal.

En niños y adolescentes con rinitis alérgica, la prevalencia de afectación de la función pulmonar se estima entre 25 y 42%^{14,18,19} (**Tabla 1**). Un estudio realizado por nuestro grupo¹⁸ demostró anormalidades espirométricas asintomáticas en un 25% de niños de entre 6 a 18 años con rinitis alérgica sin asma. Contrariamente a otros autores, el índice entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la capacidad vital forzada y la capacidad vital forzada (FEV1/FVC) fue el más frecuentemente afectado, ya sea solo o combinado con otra variable funcional.

Recientemente hemos observado que la alteración funcional fue directamente proporcional al grado clínico de la rinitis e independiente de la condición de atopia²⁰. El defecto existió tanto en rinitis alérgica como no alérgica. Estos hallazgos sugieren que, cuanto más grave sea la enfermedad de la vía aérea superior, mayor impacto tendrá

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.

La disminución del FEF 25-75% y del FEV1 se asoció con eosinofilia nasal y reducción del flujo aéreo nasal tanto en rinitis estacional como perenne¹². Ianiero y cols.¹⁸ demostraron que los factores de riesgo de afectación de la función pulmonar por espirometría fueron el índice de masa corporal elevada y eosinofilia hemática. Se desconocen las connotaciones definitivas de dichos hallazgos, pero refuerzan la hipótesis de que la inflamación eosinofílica nasal y sistémica pueden contribuir al déficit de función pulmonar en rinitis^{21,22}. Con menos fortaleza, se podría especular que la obstrucción nasal, por diferentes mecanismos como la respiración bucal, descarga posnasal y/o activación del reflejo nasobronquial, puede contribuir a la afectación del flujo aéreo bronquial^{6,23}.

El defecto ventilatorio obstructivo de pacientes con rinitis es potencialmente reversible al broncodilatador. Ciprandi y cols.¹⁷ observaron respuesta broncodilatadora positiva en el 62,9% de adultos jóvenes con rinitis alérgica. La afectación del FEF 25-75% asociado con la mayor duración de la rinitis pudo predecir la reversibilidad en la prueba broncodilatadora (OR=11,3; p<0,001). Capasso y cols.²⁴, en niños con rinitis alérgica demostraron una mejoría del FEV1>12% en el 21,5%, lo que estuvo asociado a la duración de la rinitis, niveles basales bajos de FEV1 y sensibilidad a alérgenos perennes. Esto podría expresar afectación temprana de la vía aérea intratorácica en pacientes que tienen solo síntomas nasales, y los expertos sugieren que debieran ser estrictamente controlados por la posibilidad de riesgo futuro de asma.

La existencia de reversibilidad al broncodilatador puede relacionarse con el grado clínico de rinitis. Según nuestras observaciones, la respuesta broncodilatadora positiva fue más frecuente en los grados de rinitis moderada-grave que en las formas leves y no se asoció con la expresión de atopia²⁰. Estas evidencias respaldarían la indicación de prue-

bas de función pulmonar solo en las formas más graves de rinitis, haciendo innecesaria su determinación rutinaria en grados clasificados como intermitentes y leves.

HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL EN RINITIS ALÉRGICA Y NO ALÉRGICA SIN ASMA

La hiperreactividad bronquial (HRB) es característica del asma pero puede manifestarse en otras enfermedades respiratorias, sin que se conozcan sus implicancias clínicas definitivas²⁵.

Diferentes estudios han demostrado que entre 13% y 57% de adultos y niños con rinitis crónica, sin evidencias clínicas de asma, manifiestan HRB inespecífica a la metacolina, aire frío, histamina, AMP y ejercicio²⁶⁻³⁵ (**Tabla 2**). La comparación de estos resultados es compleja puesto que los estudios fueron realizados con métodos de provocación bronquial de diferente sensibilidad y especificidad y con definiciones disímiles de hiperreactividad bronquial. No obstante, la prevalencia observada es cuantitativamente superior a la manifiesta en personas normales, inferior a la población de asmáticos y cuantitativamente ubicada en el rango de hiperreactividad bronquial leve^{25,31}.

La mayoría de los sujetos con rinitis alérgica demuestran ante el desafío con metacolina una curva dosis-respuesta con umbral disminuido y respuesta *plateau*; esto significa que ante la exposición a dosis elevadas del agente colinérgico, un número apreciable de pacientes con rinitis, sin asma, muestran una respuesta máxima limitada, diferente a los pacientes con asma actual³⁶. Los que no exhiben respuesta máxima restringida, manifiestan una variabilidad funcional diurna del flujo pico similar al asma, por lo que se podría inferir un mayor riesgo futuro de desarrollo de esa enfermedad³⁶.

En individuos con rinitis estacional, la exposición natural a pólenes produce un incremento en la reactividad bronquial, con posterior disminución pasada la estación, fenómeno existente también en asma. Madonini y cols.²⁹, examinando pacientes con rinitis polínica antes y durante la correspondiente estación, observaron que la incidencia de HRB creció de 11% a 48% durante la época polínica. En adición, pacientes con rinitis causada por alérgenos perennes expresan mayor grado de reactividad bronquial que los que padecen de alergia nasal estacional¹¹.

Se estudió prospectivamente la HRB mediante prueba de provocación bronquial (PPB) con metacolina en 342 pacientes adultos con rinitis alérgica persistente moderada-grave, sin síntomas de asma. Existió una prueba positiva en 28,1% de los pacientes. La severidad de la HRB se asoció con sensibilización a árboles y ácaros, con duración de rinitis mayor a 5 años y con FEV1 < 86% del predictivo³⁴. Los mismos autores, recientemente, incluyeron 4781 pacientes de entre 17 y 56 años con rinitis alér-

gica sin asma, demostraron PPB positiva con metacolina en el 39,3% y que valores de FEF 25-75% menores al 65% constituyen un relevante factor predictivo de HRB grave (OR=12,9)³⁷.

La presencia de HRB a la metacolina parece ser un fenómeno más frecuente en el fenotipo alérgico de rinitis. Un estudio en niños con rinitis, sin asma, mediante bronco provocación con metacolina, demostró una prevalencia de HRB dos veces superior en RA respecto a rinitis no alérgica (RNA) (55,7% vs. 25,5%, respectivamente)³⁵. El evento fue más frecuente en rinitis persistente que intermitente (62,8% vs. 47,6%), pero no se asoció a la gravedad sintomática. Recientemente, Chawes y cols.³⁸ reportaron reactividad bronquial por aire frío incrementada en niños con rinitis alérgica sin asma, no reproducida en RNA. Este hallazgo, no obstante, no se pudo observar con el desafío con ejercicio: los niños con rinitis no alérgica tuvieron mayor prevalencia de broncoconstricción inducida por ejercicio que los que tuvieron pruebas cutáneas positivas³⁹.

Como parte de una amplia investigación en su tesis doctoral, Lozano y cols.⁴⁰ describen 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, ocurriendo un aumento de la resistencia y disminución al flujo aéreo por rinomanometría anterior desde los 20 minutos posesfuerzo. Se especula que esa diferencia en el tiempo de respuesta se explica más por razones anatómicas y fisiológicas que por su fisiopatogenia.

INFLAMACIÓN ENDOBRONQUIAL EN PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA

Recientes evidencias demuestran inflamación eosinofílica bronquial en rinitis alérgica sin asma, determinada por esputo inducido y fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)⁴¹⁻⁴⁵.

Se ha documentado la presencia de eosinófilos en las vías respiratorias superiores de asmáticos sin síntomas nasales y en las vías respiratorias inferiores de pacientes con rinitis alérgica que no presentan hiperreactividad bronquial ni otros signos de asma⁴¹.

En pacientes con rinitis alérgica a polen de gramíneas, luego de provocación nasal fuera de la época de polinización, se observó aumento del número de eosinófilos y de proteína catiónica del eosinófilo (PCE) en esputo inducido, e incremento de la reactividad bronquial a la metacolina, en comparación con la provocación con placebo⁴². Con la exposición natural en la estación polínica, Panzner y cols.⁴³ lograron reproducir un aumento de los eosinófilos y la PCE en esputo inducido en un grupo de pacientes adultos con rinitis alérgica estacional sin asma.

TABLA 2: Estudios de prevalencia de hiperreactividad bronquial en rinitis alérgica.

Referencia	n	Rinitis alérgica	Edad	PPB	Prevalencia
Townley RG y cols. JACI 1975 26	27	P – E	23,6 *	Metacolina	55,0%
Cockcroft DW y cols. Clin Allergy 1977 27	23	P – E	20 – 62**	Histamina	22,0%
Ramsdale EH y cols. JACI 1985 28	25	P – E	33*	Metacolina Aire frío	40,0%
Madonini E y cols. JACI 1987 29	27	E	20,3*	Carbacol	48,1%
Braman S y cols. Chest 1987 30	40	E	27,4*	Metacolina	40,0%
Saranz RJ y cols. JACI 1997 31	42 23	P – E P – E	14,1* 14,3*	Metacolina Ejercicio	57,0% 13,0%
Prieto L y cols. Eur Respir J 2001 32	28	P – E	30,9*	Metacolina	39,0%
	28	P – E	30,9*	AMP	36,0%
Choi SH y cols. Allergy 2007 33	83	P – E	4 – 6**	Metacolina	32,5%
Cirillo I et al Allergy 2009 34	342	P – E	23,6*	Metacolina	28,1%
Kim SW et al Am J Rhinol Allergy 2013 35	176	P – E	6-15**	Metacolina	55,7%

PPB: Prueba de provocación bronquial; P: Perenne; E: Estacional; * En años (media) ** En años (rango).

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 sensibilizados sin síntomas, rinitis alérgica y rinitis con asma (sin diferencia entre los grupos) comparado con controles sanos⁴⁴. Estos hallazgos sugieren que los sujetos atópicos tienen una respuesta inflamatoria común cualquiera sea la expresión clínica de la patología alérgica.

La determinación de FeNO, producido endógenamente en células por la sintetasa del óxido nítrico, es considerada como un método indirecto para detectar inflamación eosinofílica bronquial⁴⁶.

La mayoría de las evidencias indican la ocurrencia de niveles elevados de óxido nítrico en pacientes con rinitis alérgica pero no en rinitis no alérgica^{11,45,47-52} (**Tabla 3**).

En una investigación que incluyó niños con RA, RNA y controles sin rinitis¹¹, los primeros tuvieron mayores niveles de FeNO que los RNA (15,9 ppb vs. 6,6 ppb). No obstante, estos niveles de óxido nítrico exhalado no se consideran clínicamente significativos. Los lineamientos actuales de la *American Thoracic Society* (ATS)⁴⁶ sugieren que solo valores de FeNO >50 ppb en adultos y >35 ppb en niños son indicativos de inflamación eosinofílica, mientras que valores 25-50 ppb (20-35 ppb en niños) debieran ser interpretados con cautela.

Un estudio demostró un incremento significativo de FeNO en pacientes con rinitis alérgica polínica durante la estación, comparado con controles sanos y con atópicos asintomáticos⁴⁵. Esto indica la existencia de inflamación en la vía aérea endobronquial que se incrementa con la exposición polínica estacional en rinitis sin asma.

Un aumento de FeNO también se observó en niños con rinitis alérgica con y sin HRB⁵¹. No obstante, el grupo de RA con HRB tuvo valores superiores de FeNO que los pacientes sin HRB ($p=0,08$). En adultos con rinitis alérgica se demostró la coexistencia de niveles de FeNO elevados e HRB a la metacolina⁴⁹. Se determinó que el mejor umbral de FeNO para diferenciar la presencia de HRB en pacientes con rinitis alérgica persistente es de 27 ppb. Esto evi-

dencia una relación directa entre la inflamación y la magnitud de la HRB en rinitis alérgica y se especula que la existencia conjunta de ambos fenómenos pueden ser factores de riesgo para el futuro desarrollo de asma.

VALOR PREDICTIVO DE LAS ANOMALÍAS PULMONARES SUBCLÍNICAS

La presencia de alteraciones pulmonares sin expresión clínica en niños y adultos con rinitis puede significar un mayor riesgo evolutivo de asma.

Dos investigaciones^{26,53} sostienen que la presencia de hiperreactividad bronquial en el rango asmático contribuye a identificar pacientes con rinitis con riesgo para el desarrollo de asma, otorgando al hallazgo un valor claramente pronóstico. Esto, no obstante, no es unánimemente compartido, dado que Prieto y cols.⁵⁴, en un seguimiento de adultos por 5,8 años, y Añibarro y cols.⁵⁵, en niños controlados por 4 años, indican que la presencia de HRB en pacientes con rinitis no es un predictor útil para el subsecuente desarrollo de asma. Solo estudios epidemiológicos y de seguimiento prospectivo por mayor tiempo, que incluyan valoración de la reactividad bronquial inespecífica, podrán resolver la controversia planteada.

La existencia de altos valores de FeNO en rinitis alérgica en niños puede ser un biomarcador predictivo del desarrollo de asma. Recientemente, Di Cara y cols.⁵² demostraron que 21 de 109 niños con RA desarrollaron asma luego de 5 años de seguimiento. Todos exhibieron al inicio del estudio una FeNO >35 ppb. Ningún paciente con valores menores de esa cifra manifestó asma evolutivo. El riesgo fue proporcional al valor inicial de FeNO: cada 10 ppb por encima del límite de 35 ppb se correspondió con más del doble de riesgo de desarrollo de asma (OR=2,4). Este estudio es la primera evidencia de la capacidad que tiene la determinación de FeNO de proveer información del compromiso bronquial subclínico como predictor de asma en niños con rinitis alérgica.

Se ha reportado una asociación entre una FeNO >34 ppb con respuesta positiva al broncodilatador, compatible con asma subclínica⁵⁶. Los autores concluyen que probablemente la inflamación eosinofílica inicial es un factor de riesgo para el comienzo posterior del asma en niños con rinitis, independiente de la función pulmonar inicial basal. No existen estudios que informen acerca de las características evolutivas de los pacientes con rinitis con afectación espirométrica. Si bien la obstrucción bronquial y la existencia de respuesta broncodilatadora positiva que exhiben muchos de estos pacientes requieren un cuidadoso seguimiento clínico, son necesarios estudios prospectivos bien diseñados para concluir acerca de cuál es el riesgo de asma en estos pacientes.

VÍA AÉREA ÚNICA: IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA SOBRE LAS ANORMALIDADES PULMONARES SUBCLÍNICAS EN RINITIS

Aunque se conoce la eficacia de las diferentes estrategias terapéuticas para el manejo de la rinitis, es difícil afirmar su rol para evitar su progresión clínica al asma⁵⁷.

De las medidas farmacológicas existentes para rinitis, el uso de esteroides nasales reviste un particular efecto favorable sobre la función pulmonar y la hiperreactividad bronquial.

La aplicación intranasal de esteroides tiene un impacto beneficioso sobre la función pulmonar de niños con rinitis sin asma. Un estudio caso-control en niños con rinitis alérgica persistente moderada-grave por ácaros valoró la alteración de la función pulmonar y su mejoría luego del tratamiento con antihistamínicos durante 10 días y budesonida intranasal durante 3 meses⁵⁸. El corticosteroide nasal mejoró significativamente el FEV1, el índice FEV1/FVC y el FEF 25/75% en esos pacientes. El mismo autor¹⁹ 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 FEF 25/75% y del FEV1, aunque en el 34,2% la elevación en el FEF 25/75% no alcanzó la normalidad funcional para ese parámetro.

La administración tópica nasal de un corticosteroide puede ser útil para mejorar los síntomas del asma, la función pulmonar y la hiperreactividad bronquial inespecífica a metacolina y ejercicio⁵⁹. La beclometasona aplicada en fosas nasales fue comparada con placebo en pacientes adultos con rinitis estacional por *ambrosia*. El esteroide logró aminorar los síntomas de rinitis y previno el incremento estacional de la reactividad bronquial a la metacolina⁶⁰. La aplicación nasal del mismo esteroide durante seis semanas en niños y adolescentes con rinitis alérgi-

ca perenne redujo la HRB a la metacolina comparado con grupo placebo, simultáneamente con la mejoría sintomática de la rinitis⁶¹.

La fluticasona en *spray* nasal en pacientes adultos con rinitis estacional produjo una significativa mejoría de los síntomas nasales y una reducción en el número de eosinófilos en sangre y lavado broncoalveolar⁶². La aplicación endonasal de acetinado de triamcinolona por cuatro semanas en adultos con rinitis alérgica produjo una reducción significativa de FeNO y los niveles de H₂O₂ condensada en la respiración, obteniendo un efecto antiinflamatorio más allá del sitio de aplicación del esteroide⁶³.

Si bien no existen pruebas concluyentes de cuáles son los mecanismos responsables del efecto beneficioso de los esteroides nasales sobre la vía aérea inferior, la absorción a la circulación sistémica del corticosteroide con acción sobre los progenitores proinflamatorios hemáticos y de médula ósea parece ser el mecanismo más probable.

Curiosamente, la administración oral de budesonida, con acceso directo a pulmón, en pacientes con rinitis alérgica estacional, no sólo demostró efecto antiinflamatorio en bronquios sino también en mucosa nasal, donde el esteroide no tuvo contacto alguno, evidenciado por la disminución de los síntomas, proteína catiónica del eosinófilo y eosinofilia nasal y periférica⁶⁴. Esto último refuerza la posibilidad de mediación de un efecto sistémico y la hipótesis de un modelo relación paralela entre las vías aéreas superior e inferior.

Aunque se ha demostrado que los corticosteroideos intranasales contribuyen a corregir las anormalidades pulmonares asintomáticas, faltan evidencias de que puedan evitar la progresión al asma en pacientes con rinitis, por lo que no son sugeridos actualmente por las guías clínicas para esa finalidad⁶⁵.

Los antagonistas del receptor H1 tienen un rol bien establecido en el tratamiento de la rinitis pero son mucho menos efectivos para la hiperreactividad bronquial y el asma. La administración de cetirizina en adultos jóvenes con rinitis alérgica generó un efecto protector sobre la HRB medida 6 horas después del desafío alérgico nasal⁶⁶. La acción sistémica de estos agentes sobre la vía aérea inferior sería la responsable de la mejoría de los síntomas nasales y de la alteración funcional concurrente, con una acción antiinflamatoria adicional de la cetirizina que produce una leve disminución del reclutamiento de eosinófilos⁶⁶.

La inmunoterapia (IT) específica con alérgenos, subcutánea o sublingual, mejora la rinitis y contribuye a modificar la evolución natural de la marcha atópica. El efecto beneficioso de la inmunoterapia con alérgenos sobre la hiperreactividad bronquial en pacientes con rinitis ha sido evaluado en recientes estudios⁶⁷⁻⁶⁹.

Grembale y cols.⁶⁷, en un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, incluyeron pacientes con rinitis

TABLA 3: Estudios de análisis de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en rinitis

Referencia	n	Rinitis	Edad	Resultados más relevantes
Chawes BL K y cols. JACI 2010 ¹¹	290	RA vs RNA vs grupo control	7	FeNO más elevada en RA vs RNA y grupo control (p<0,001)
Makris MP y cols. Iran J Allergy Asthma Immunol 2011 ⁴⁵	26	RAE	16-47*	FeNO se incrementó en RA con HRB a la metacolina durante la estación polínica
Lee KJ y cols. Clin Exp Otorhinol 2012 ⁴⁷	35 34	RAP vs Grupo control	22,7±8,7** 26,9±11,0**	Mayor FeNO en RA vs grupo control (p=0,003)
Kalpaklioglu AF y cols. Am J Rhinol Allergy 2012 ⁴⁸	171	RA vs RNA	32,6±3,2**	RA mayores niveles de FeNO que RNA
Ciprandi G y cols. Am J Rhinol Allergy 2014 ⁴⁹	298	RAP y RAE	28,9±6,0**	HRB a la metacolina se asoció con niveles > 25ppb de FeNO
Gupta N y cols. Lung India 2014 ⁵⁰	90	RA vs RNA vs Asma vs grupo control	6-38*	FeNO mayor en RA que RNA pero menores que asma alérgica y no alérgica
Kim YH y cols. Allergy Asthma Immunol Res. 2014 ⁵¹	196	RAP y RAE	7.9-11.1*	Grupo RA con HRB > FeNO que el grupo RA sin HRB (P=0,08)
Di Cara G y cols. Pediatr Allergy Immunol 2014 ⁵²	109	RAP – RAE	7-13*	Todos los niños con RA que desarrollaron asma a los 5 años (21 de 109) tuvieron una FeNO inicial >35 ppb.

RAP: rinitis alérgica perenne. RAE: rinitis alérgica estacional. RA: rinitis alérgica. RNA: rinitis no alérgica. FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico. HRB: hiperreactividad bronquial. * años (rango). **años (media + DS).

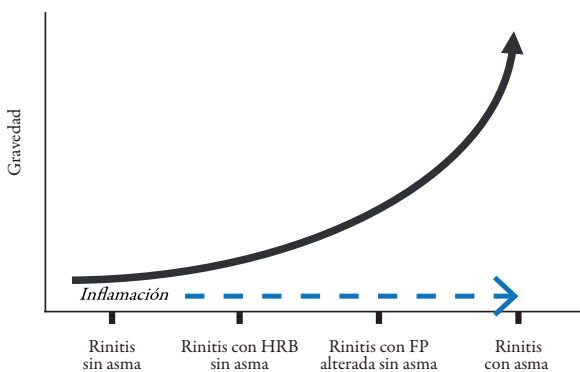


Figura 1. Modelo sindrómico evolutivo probable de la rinitis al asma. HRB: hiperreactividad bronquial. FP: función pulmonar. (Tomado de Agresta MF y cols. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas 2014;71:111-121).

monosensibilizados a *Dermatophagoides pteronissinus*, en quienes evaluaron el efecto de la inmunoterapia específica sobre el comportamiento de las variables PC20 de metacolina y el desarrollo de asma. Al cabo de dos años, los tratados con IT demostraron una mejoría significativa de cuatro veces del PC20 de metacolina respecto de los tratados con placebo. De estos últimos, el 9% desarrolló asma contra ninguno del grupo con IT. El estudio demostró que la IT específica en sujetos monosensibilizados reduce la HRB en pacientes con rinitis y puede convertirse en una estrategia adecuada para prevenir la progresión de la reactividad bronquial inespecífica y el desarrollo de asma. El impacto preventivo de la IT con alérgenos sobre el desarrollo de asma y la mejoría de la HRB inespecífica en pacientes con rinitis alérgica ha sido confirmada recién

temente en el prolijo estudio PAT (*Preventive Allergy Treatment*)⁶⁸. En niños con rinitis alérgica estacional, la IT redujo el desarrollo de asma y la HRB a la metacolina al final de 3 años de tratamiento. Con inmunoterapia sublingual (ITSL), Marogna y cols.⁶⁹ reprodujeron resultados similares: el número de niños con HRB a la metacolina disminuyó en forma significativa luego de tres años de ITSL con ácaros y pólenes respecto del grupo control (OR=0.24; IC95%: 0,12-0,47; p=0,001).

Las guías clínicas actuales aceptan que la inmunoterapia alérgica específica es el único tratamiento con potencial capacidad para modificar la evolución natural de la enfermedad alérgica respiratoria, aunque también refieren la necesidad de más estudios aleatorizados a largo plazo para su sugerencia definitiva^{1,65,70}.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Las vías aéreas superior e inferior tienen un nexo fisiológico y patológico bajo un modelo único de interrelación de identidad, por lo que los autores consideran una vía aérea, una enfermedad. Esto sugiere un proceso inflamatorio alérgico crónico común del tracto respiratorio que puede explicar las alteraciones bronquiales subclínicas en pacientes con rinitis alérgica, pero ese modelo no puede ser aplicado con la misma rigurosidad para el fenotipo no alérgico de rinitis. Por lo tanto es necesario estudiar la potencial existencia de alteraciones inflamatorias sin expresión clínica y sus características en individuos con rinitis no alérgica sin asma y establecer con mayor rigurosidad el pronóstico y la evo-

lución natural de los pacientes con rinitis que manifiestan hiperreactividad bronquial, alteraciones en la función pulmonar y evidencias de inflamación subclínica endobronquial (Figura 1).

Asimismo, serán necesarios nuevos estudios para clarificar el rol de los corticosteroides intranasales como tera-

pia preventiva del desarrollo de asma en pacientes con rinitis, el impacto de las medidas terapéuticas en rinitis no alérgica sobre la patología de vía aérea inferior y para evaluar el efecto sostenido de la inmunoterapia con alérgenos específicos luego de su suspensión.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Pawankar R. Allergic Rhinitis and Asthma: From the link to emerging therapies. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2003; 45: 179-189.
- Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 691-706.
- Serrano C, Valero A, Picado C. Rinitis y asma: una vía respiratoria, una enfermedad. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(10): 569-78.
- 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.
- Agresta MF, Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA. Relación entre rinitis y asma: ¿Está todo dicho?. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 2014; 71(2):111-121.
- Kapsali T, Horowitz E, Diemer F, Togias A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S138.
- 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.
- 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.
- Eriksson J, Bjerg A, Lörvall J, et al. Rhinitis phenotypes correlate with different symptom presentation and risk factor patterns of asthma. *Respir Med* 2011;105; 1611-1621.
- 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.
- Ciprandi G, Cirillo I. The lower airway pathology of rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1105-1109.
- Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters. *Allergy* 2008; 63: 255-260.
- Ciprandi G, Capasso M. Association of childhood perennial allergic rhinitis with subclinical airflow limitation. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 398-402.
- 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.
- 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.
- Ciprandi G, Signori A, Tosca MA, Cirillo I. Bronchodilation test in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2011; 66: 694-698.
- Ianiero L, Saranz RJ, Lozano NA, Lozano A, Sasía 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.
- Kessel A. The impact of intranasal corticosteroids on lung function in children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49:932-937.
- Agresta MF, Saranz RJ, Lozano NA, Lozano A, Sasía LV, Bovina Martijena MP, Ianiero L. Función pulmonar relacionada al grado clínico de rinitis en niños y adolescentes sin asma. *Arch Arg Alergia Immunol Clin* 2014; 45(2): 85.
- Denburg J. The nose, the lung and the bone marrow in allergic inflammation. *Allergy* 1999; 54:73-80.
- Kariyawasam HH, Rotiroti G. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma: unravelling a complex relationship. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 21:79-86.
- Saranz RJ. Vías aéreas unidas e impacto recíproco entre rinosinusitis y asma. *Alergia Immunol Clin* 2002; 19: 71-77.
- Capasso M, Varricchio A, Ciprandi G. Impact of allergic rhinitis on asthma in children: effects on bronchodilation test. *Allergy* 2010; 65:264-268.
- Saranz RJ. Hiperreactividad bronquial en rinitis alérgica. *Alergia (SAIC)* 1996; XIII(3-4): 74-78.
- Townley RG, Ryo UY, Kolotkin BM, Kang B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 429-432.
- Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-243.
- Ramsdale HE, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyper-responsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:573-577.
- Madonini E, Briatico-Vangosa G, Pappacoda A, Maccagni A et al. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:358-363.
- Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settupane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987; 91: 671-674.
- Saranz RJ, Lozano A, Alvarez JS, Croce VH. Factors associated to bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (1): S 418.
- Prieto L, Gutiérrez V, Liñana J, Marín J. Bronchoconstriction induced by inhaled adenosine 5'-monophosphate in subjects with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2001; 17: 64-70.
- Choi SH, Yoo Y, Yu J, et al. Bronchial hyperresponsiveness in young children with allergic rhinitis and its risk factors. *Allergy* 2007; 62:1051-1056.
- Cirillo I, Pistorio A, Tosca M, et al. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2009; 64: 439-444.
- Kim SW, Han DH, Lee SJ, et al. Bronchial hyperresponsiveness in pediatric rhinitis patients: The difference between allergic and non-allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 63-68.
- Prieto L, Gutiérrez V, Morales C, Perpiñan J, Inchaurreaga I. Variability of peak flow rate in allergic rhinitis and mild asthma: relationship to maximal airway narrowing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 151-158.
- Ciprandi G, Tosca MA, Signori A, et al. Bronchial hyperreactivity in patients with allergic rhinitis: Forced expiratory flow between 25 and 75% of vital capacity might be a predictive factor. *Allergy*

- Asthma Proc 2011; 32: 4-8.
38. Chawes BLK. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis. *Dan Med Bull* 2011; 58(5): 1-23.
 39. Rakkhong K, Kamchaisatian W, Vilaiyu S, Sasisakulporn C et al. Exercise-induced bronchoconstriction in rhinitis children without asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011; 29: 278-83.
 40. Lozano A, Alvarez JS, Grenat AR, Saranz RJ, Croce JS, Sasia L, Croce VH. Respuesta nasal y bronquial al ejercicio: similitudes y diferencias. *Alerg Immunol Clin* 2002;19(1-2): 22-26
 41. Meltzer EO, Szwarcberg J, Pill MW. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *J Manag Care Pharm* 2004; 10(4): 310-17.
 42. 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.
 43. Panzner P, Malkusová I, Vachová M, Liska M, et al. Bronchial inflammation in seasonal allergic rhinitis with or without asthma in relation to natural exposure to pollen allergen. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43(1): 3-9.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Resp Crit Care Med* 2011; 184(5): 602-15.
 47. Lee KJ, Cho SH, Lee SH, Tae K et al. Nasal and exhaled nitric oxide in allergic rhinitis. *Clin Exp Otorhinol* 2012; 5: 228-233.
 48. Kalpaklioglu AF, Kalkan IK. Comparison of orally exhaled nitric oxide in allergic versus non-allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012; 26(2): e50-4.
 49. Ciprandi G, Ricciardolo FLM, Schiavetti I, Cirillo I. Allergic rhinitis phenotypes based on bronchial hyperreactivity to methacholine. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 18: e214-218.
 50. Gupta N, Goel N, Kumar R. Correlation of exhaled nitric oxide, nasal nitric oxide and atopic status: A cross-sectional study in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Lung India* 2014; 31: 342-347.
 51. 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(1): 27-32.
 52. Di Cara G, Marcucci F, Palomba A; Milioni M; Pecoraro L; Ciprandi G et al. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis: A potential biomarker of asthma development. *Ped Allergy Immunol* 2014; 26: 85-87.
 53. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settupane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987; 91: 671-674.
 54. 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.
 55. 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.
 56. Ciprandi G1, Tosca MA, Capasso M. High exhaled nitric oxide levels may predict bronchial reversibility in allergic children with asthma or rhinitis. *J Asthma* 2013;50:33-38.
 57. Morjaria JB, Caruso M, Rosalia E, et. al. Preventing progression of allergic rhinitis to asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 412.
 58. Kessel A, Halloun H, Bamberger E, Kugelman A, et al. Abnormal spirometry in children with persistent allergic rhinitis due to mite sensitization: The benefit of nasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19: 618-6.
 59. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2013; 68: 569-79.
 60. Corren J, Adinoff A, Buchmeier A, Irvin C. Nasal beclometasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 250-256.
 61. Watson W, Becker A, Simons FER. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 97-101.
 62. Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, Mastropasqua B, Chiapparino A, Testi R. Once daily intranasal fluticasone propionate (200 micrograms) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 274-282.
 63. Sandrini A, Ferreira IM, Jardim JR, Zamel N, Chapman KR. Effect of nasal triamcinolone acetonide on lower airway inflammatory markers in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:313-320.
 64. Greiff L, Andersson M, Svenson C, Linden M, Wollmer P, Brattsand R, Persson C. Effect of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1998; 11: 1268-1274.
 65. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-76.
 66. Aubier M, Neukirch C, Piffer C, Melac M. Effect of cetirizine on bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2001; 56: 35-42.
 67. Grembiale RD, Camporora Naty S, Tranfa CME, Djukanovic R, Mársico SA. Effect of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2048-2052.
 68. 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.
 69. 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.
 70. Fiocchi A, Fox AT. Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011; 96: 91-100.