

EL IMPACTO SILENCIOSO DE LA RINITIS SOBRE LA VÍA AÉREA INFERIOR

RICARDO J. SARANZ, ALEJANDRO LOZANO, NATALIA A. LOZANO, GRACIELA ALEGRE,
PILAR VISCONTI, SELENE PURY

Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud, Cátedra de Inmunología,
Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Alergia e Inmunología,
Córdoba, Argentina

Dirección postal: Ricardo J. Saranz, Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Oncativo 1248, 5004 Córdoba, Argentina

E-mail: ricardosaranz@gmail.com

Recibido: 30/IV/2024

Aceptado: 20/V/2024

Resumen

El aparato respiratorio, desde la nariz al pulmón, se comporta como una unidad anatómica y fisiopatológica bajo un modelo holístico. Se han observado alteraciones pulmonares sin traducción clínica en pacientes con rinitis sin asma, que se manifiestan como hiperreactividad bronquial, reducción de la función pulmonar e inflamación bronquial. Estas serían consecuencia de un fenómeno inflamatorio sistémico con impacto simultáneo en nariz y pulmón, que por razones desconocidas no tiene una expresión clínica completa, pero que podrían significar un mayor riesgo de desarrollo de asma.

En esta revisión abordamos la frecuencia y características de las anomalías pulmonares existentes en niños y adolescentes con rinitis crónica derivadas de nuestras investigaciones previas y, más recientemente, del proyecto "Enfermedad Alérgica Respiratoria: El Concepto de Unidad de la Vía Aérea", línea de investigación acreditada por la Universidad Católica de Córdoba y un análisis comparativo con las evidencias aportadas por otros autores en la literatura médica.

Palabras clave: enfermedad nasal, hiperreactividad bronquial, espirometría, óxido nítrico exhalado, asma

Abstract

The silent correlate of rhinitis on lower airway

The respiratory tract, from the nose to the lung, behaves as an anatomical and pathophysiological unit

under a holistic model. Lower airway abnormalities, such as bronchial hyperresponsiveness, reduced lung function and inflammation of the bronchial mucosa without clinical expression, have been observed in patients with rhinitis without asthma. These would be the consequence of a common systemic inflammatory phenomenon with simultaneous impact on the nose and lung. For unknown reasons, these patients do not exhibit a full clinical expression, which could mean an increased risk of developing asthma.

In this review we address the frequency and characteristics of existing pulmonary abnormalities in children and adolescents with chronic rhinitis that derive from our previous research and, more recently, within the project "Allergic Respiratory Disease: The United Airway Concept" supported by the Universidad Católica de Córdoba, and a comparative analysis with the evidence provided by other authors in the medical literature.

Key words: nose disease, bronchial hyperreactivity, spirometry, exhaled nitric oxide, asthma

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La vía respiratoria se comporta como una unidad con connotaciones fisiológicas y patológicas. Estudios previos han reportado el impacto que la rinitis crónica tiene

sobre la vía aérea inferior con expresión sintomática o silente.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Este artículo revisa las alteraciones subclínicas que genera la rinitis sobre la reactividad bronquial, los parámetros espirométricos y los marcadores inflamatorios bronquiales, incorporando conocimientos originales extraídos de publicaciones previas de nuestra autoría.

La rinitis, con expresiones endo-fenotípicas variadas, es la enfermedad humana crónica más frecuente, originada por una inflamación persistente de la mucosa nasal, que adquiere relevancia por su alta repercusión sanitaria y en la calidad de vida¹.

El paradigma de una “vía aérea única, una misma enfermedad” ha sido reconocido y difundido en las últimas dos décadas a través de las guías ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)^{2,3}. Ese modelo ha sido principalmente investigado con la relación existente entre rinitis y asma⁴⁻⁷. Inicialmente, ambas, se consideraron enfermedades “disociadas”. En los ‘80, a raíz de los primeros estudios epidemiológicos la conexión se basó en el prototipo de una relación

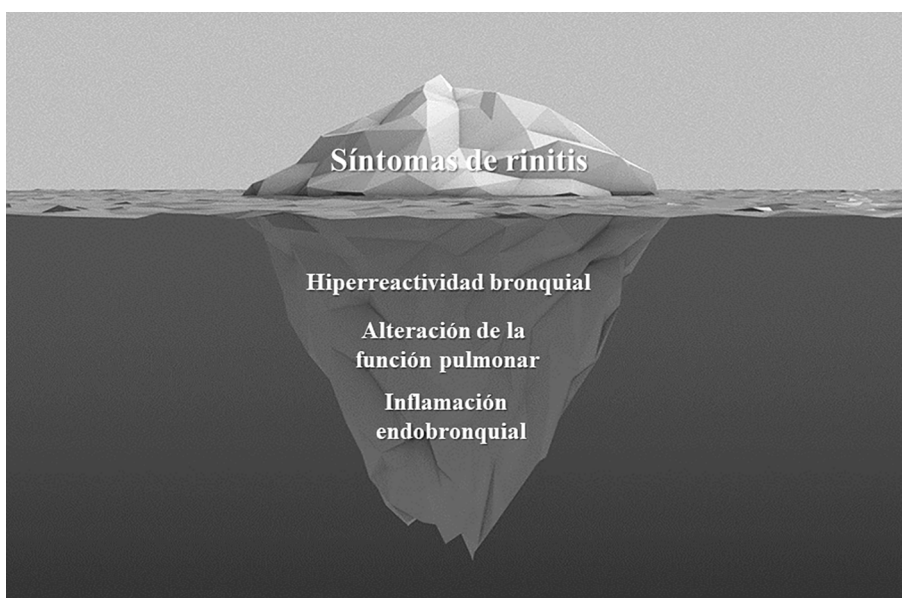
“causal”, considerando a la rinitis como un factor de riesgo para el desarrollo de asma. Nuevas evidencias avalan un concepto de “identidad”, como un modelo holístico que se respalda en evidencias epidemiológicas, fisiopatológicas, genéticas, clínicas y terapéuticas^{4,5}.

Si bien ambas enfermedades tienen un vínculo fisiopatogénico frecuente en la atopia y en una patogénesis alérgica sistémica mediada por eosinófilos⁸, mecanismos de alergia local y otros no alérgicos, aún no completamente dilucidados, también podrían contribuir a esta asociación⁹.

El nexo anatómo-funcional entre las vías aéreas superior e inferior también es sustentado por la evidencia de que individuos con rinitis, sin asma, exhiben alteraciones subclínicas en su vía aérea inferior expresadas como función pulmonar anormal, hiperreactividad bronquial (HRB) e inflamación bronquial que no tienen correlato sintomático y que potencialmente podrían incrementar el riesgo para el desarrollo de asma clínica¹⁰⁻¹² (Fig. 1).

Nuestro grupo de investigación de la Cátedra de Inmunología de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Católica de Córdoba y con la financiación de la Secretaría de Investigación y Vinculación Tecnológica, desde 2013 a la fecha, participa del proyecto de investigación “Enfermedad Alérgica Respiratoria: En Concepto de Unidad de la Vía Aérea”, con el propósito principal

Figura 1 | Correlato pulmonar subclínico de la rinitis: el modelo del iceberg (modificado sobre imagen libre extraída de internet)



de estudiar las posibles anomalías subclínicas pulmonares de niños y adolescentes con rinitis crónica. Previo a este proyecto, los años de la década de 1990 y en los 2000, habíamos estudiado las características de la HRB en pacientes con rinitis alérgica (RA) sin expresión clínica de asma.

El objetivo de la presente revisión es resumir los correlatos subclínicos de la vía aérea inferior existentes en individuos con RA y no alérgica (RNA), sin asma, puestos en evidencia por nuestras investigaciones y compararlos con lo descrito en la literatura médica.

Metodología de búsqueda

En el contexto de que este proyecto de investigación lleva diez años de desarrollo, se añadió entre los meses de diciembre de 2023 y febrero de 2024 una búsqueda bibliográfica, en idioma inglés y español, en base de datos electrónica Medline y Latindex, considerando los siguientes términos MeSH: *bronchial hyperreactivity AND rhinitis; lung function AND rhinitis; spirometry AND rhinitis; exhaled nitric oxide AND rhinitis, bronchial inflammation AND rhinitis y rhinitis AND asthma*, y sus correspondientes DeCS en español, de los últimos 10 años (2014-2024). Bibliografía previa a dicho intervalo de tiempo, en español e inglés, sirvió de utilidad complementaria, en especial los estudios contenidos en las mismas que representaron los primeros hallazgos sobre el tema y que no fueron reproducidos entre los años 2014-2024.

La búsqueda incluyó artículos de revisión, observacionales, analíticos, guías de práctica clínica, metaanálisis y revisiones sistemáticas. Se consideraron estudios que evaluaron el efecto de la rinitis sobre la función pulmonar, reactividad e inflamación bronquial, el valor pronóstico de las anomalías pulmonares subclínicas y el posible efecto preventivo de distintas estrategias terapéuticas para la prevención del asma tanto en niños como adultos. Se excluyeron artículos en idioma diferente al inglés y español, investigaciones con duplicación de información o a las que no se pudo acceder al texto completo y las que abarcaron rinitis y asma de modo individual.

Se realizó principalmente una descripción de los hallazgos de nuestras investigaciones que

fueron complementados con una revisión crítica y comparativa de cada una de las publicaciones de otros autores que figuran en la bibliografía. Finalmente, en esta revisión, se incluyeron 83 referencias bibliográficas.

Estudio de la hiperreactividad bronquial en rinitis

La HRB, definida como la exagerada respuesta broncoconstrictora a estímulos específicos e inespecíficos, es una característica esencial del asma, aunque puede manifestarse en otras enfermedades respiratorias como la rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, infecciones respiratorias y uso de beta bloqueantes¹³. Su estudio se realiza mediante pruebas de provocación bronquial directas, como metacolina e histamina, o indirectas como ejercicio físico, aire frío, manitol y aerosoles hipo o hipertónicos^{14,15}.

La existencia de HRB en RA fue inicialmente demostrada por Curry a mediados del siglo XX, quien observó que algunos individuos que padecían “fiebre de heno”, libres de asma, respondían exageradamente a los efectos broncoconstrictores de metacolina e histamina, administradas por vía parenteral¹⁶.

Nuestra investigación de niños con RA estacional y perenne, sin asma ni sinusitis, demostró HRB a la metacolina en 24 de 42 pacientes (57%), considerando un umbral diferencial de 16 mg/mL, por el método de nebulización continua¹⁷. Del análisis de 25 y 42 pacientes respectivamente, se observó que niveles elevados de IgE sérica total (corregidos de acuerdo a edad) y el recuento de eosinófilos en secreción nasal fueron significativamente superiores en aquéllos con HRB al agente colinérgico respecto a los normoreactivos^{17,18}. Llamativamente, el recuento de eosinófilos hemáticos y los antecedentes familiares de asma no tuvieron influencia sobre la reactividad bronquial medida con metacolina. Veintitrés niños y adolescentes fueron desafiados conjuntamente con metacolina y ejercicio. Cerca de la mitad tuvo HRB al agente colinérgico. De ellos solo tres fueron positivos al desafío de esfuerzo, lo que expresa el menor poder de determinación de HRB de este último por su alta especificidad¹⁷.

Como parte de su tesis doctoral Lozano y col.¹⁹ describieron y compararon el efecto del ejerci-

cio sobre la función nasal y pulmonar en niños y adolescentes con RA. La prevalencia de broncoconstricción inducida por ejercicio fue del 29% (5 de 17) y la función pulmonar se afectó más precozmente (desde los 5 minutos) que la nasal, con un aumento de la resistencia y una disminución del flujo aéreo desde los 20 minutos post esfuerzo. El autor consideró que esa diferencia en el tiempo de respuesta se explica más por razones anatómo-fisiológicas del órgano que por la fisiopatogenia.

Otros estudios han demostrado que entre un 6.1% y 55.7% de niños y adultos con RA y RNA, sin asma clínicamente manifiesto, exhibieron HRB a metacolina, aire frío, histamina, adenosina 5' monofosfato (AMP) y ejercicio²⁰⁻³⁰. Karaatmaca y col.³⁰ demostraron que una mayor duración de la rinitis y el porcentaje de eosinófilos en sangre se asociaron con un mayor riesgo de desarrollo de HRB a la metacolina en niños con rinitis alérgica. Una menor prevalencia se observó en el fenotipo no alérgico^{28,29}. Es probable que estos rangos de resultados tan disímiles puedan explicarse no solo por el fenotipo de rinitis estudiado, sino, principalmente por las características de los métodos de provocación bronquial, su diferente sensibilidad y especificidad y por las definiciones de HRB considerada por los autores.

La mayoría de quienes padecen RA demuestran una respuesta broncoconstrictora limitada al desafío con metacolina³¹. Solo aquellos que expresan una respuesta broncoconstrictora máxima, tendrían un comportamiento similar a la HRB del asma que podría condicionar su evolución futura.

El estudio de la reactividad bronquial puede reflejar alteraciones en distintas zonas de la vía aérea según la enfermedad. La expresión de la HRB en rinitis, determinada por un método indirecto, se restringe solo a la vía aérea más periférica, mientras que en asma se extiende también a la vía aérea proximal, siendo, en ambos casos, diferente a la expresión observada en individuos controles no atópicos³³. El alcance "común" a nivel de la pequeña vía aérea podría tener connotaciones pronósticas¹².

Efecto de la rinitis sobre la función pulmonar

La afectación de la función pulmonar por curva flujo volumen y oscilometría de impulso (IOS)

es un hallazgo frecuente en sujetos con rinitis sin expresión clínica de asma.

La prevalencia de estos hallazgos es muy amplia. Entre 17.8% y 87% de adultos y niños con rinitis presentan algún grado de alteración espirométrica¹¹. Esta manifiesta variabilidad depende del método empleado, del parámetro funcional y el umbral de anormalidad elegido.

En tres de nuestras investigaciones demostramos que entre el 21.7 y 25% de niños y adolescentes con RA y RNA tuvieron afectación asintomática de la función pulmonar establecida por curva flujo volumen³⁴⁻³⁶. 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 parámetro más afectado, ya sea solo o combinado con otra variable funcional. En contraposición con otros autores^{37,38} el flujo espiratorio forzado (FEF) 25-75% fue el menos afectado.

Así como la magnitud de la rinitis influye sobre el control del asma en individuos que padecen simultáneamente ambas enfermedades³⁹, la repercusión sobre la función pulmonar, en niños y adultos sin asma, es directamente proporcional a la gravedad clínica de la rinitis^{36,40}. Aquellos niños y adolescentes con rinitis persistente moderada-grave, que es la forma que produce el efecto más alto sobre la calidad de vida, tienen una mayor afectación de la función pulmonar que los incluidos con otros grados más leves de rinitis reforzando la hipótesis de "una vía aérea, una enfermedad"³⁶.

Según nuestras observaciones³⁴ el mayor índice de masa corporal y la eosinofilia hemática fueron factores de riesgo para la afectación de la función pulmonar medida por espirometría. Otros autores las asociaron con una mayor duración de la rinitis, la eosinofilia nasal y la reducción del flujo aéreo nasal en rinitis estacional y perenne^{10,37,42}. Probablemente, la inflamación eosinofílica sistémica con alcance nasal y bronquial puede contribuir al déficit de función pulmonar en RA pero no explica la existencia de dichas alteraciones en pacientes con RNA^{8,9}.

El defecto ventilatorio obstructivo bronquial de quienes padecen rinitis es potencialmente remediable con un broncodilatador⁴². Nosotros demostramos respuesta broncodilatadora positiva más frecuentemente en pacientes con rinitis intermitente moderada-grave y persistente moderada-grave que en aquellos con formas

leves de rinitis³⁶. La reversibilidad al broncodilatador se asoció con la gravedad, pero no con la frecuencia de rinitis y fue independiente de la existencia de sensibilización alérgica³⁶.

Estudios empleando IOS en adultos y niños con rinitis demostraron afectación de la pequeña vía aérea^{33,43-45}. Con esta metodología Kim y col.⁴³ comprobaron mayor respuesta broncodilatadora, con la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) más elevada, en individuos con asma y rinitis respecto a controles sanos. Niños con RNA con mayor obstrucción nasal medida por rinomanometría acústica experimentaron un aumento de la resistencia en la pequeña vía aérea establecida por IOS, efecto independiente de la sensibilización alérgica y el recuento de eosinófilos en secreción nasal⁴⁴. Esto último sustenta la relación entre las vías aéreas superior e inferior más allá de los mecanismos ligados a la alergia.

Evidencias de un modelo inflamatorio bidireccional

Muchos pacientes con rinitis ocasionada por alérgenos, sin síntomas de asma, manifiestan signos de inflamación en la vía aérea inferior determinada principalmente por FeNO y esputo inducido¹¹.

El óxido nítrico, producido endógenamente por una sintasa específica en variadas células de la vía aérea bajo el estímulo de citoquinas del perfil T2, tiene un rol significativo en las vías respiratorias regulando el tono bronquial, la perfusión sanguínea, el movimiento ciliar y la respuesta inmune⁴⁶. Sin embargo, en enfermedades como asma, el óxido nítrico tiene un efecto paradójico, dado que en altas concentraciones tiene una acción pro-inflamatoria⁴⁶. El estudio de la fracción exhalada de óxido nítrico, se erige como un método indirecto simple, seguro y reproducible para detectar inflamación eosinofílica bronquial lo que le otorga una utilidad clínica creciente e interesante⁴⁷. La mayoría de los artículos publicados indican que quienes padecen RA tienen niveles superiores de óxido nítrico exhalado que aquellos con RNA, aunque menores que en asma alérgica^{29,43,48-52}. Un minucioso estudio demostró que, al igual que en asma, la mayor proporción de FeNO se produce como consecuencia del proceso inflamatorio Th2 en la vía aérea más periférica a nivel pre-acinar³³.

En una reciente publicación de nuestra autoría⁵³, demostramos que los niños y adolescentes con RA, sin asma, exhiben una FeNO más elevada que aquellos con RNA. De hecho, 15 de 28 pacientes con RA tuvieron FeNO ≥ 35 ppb. Ninguno de los incluidos con RNA alcanzó ese resultado.

Las investigaciones afirman el papel de la atopia como determinante del aumento del óxido nítrico bronquial tanto en asma como en rinitis T2 alta^{52,54,55}. Observamos correlación positiva significativa entre FeNO y el recuento de eosinófilos en sangre, aunque no obtuvimos correlación con los valores séricos de inmunoglobulina E, otro biomarcador, menos preciso, asociado a alergia⁵³. Esto podría resultar de la diseminación hemática de un evento proinflamatorio eosinofílico que sustenta un modelo sistémico de enfermedad alérgica con derivación a toda la extensión de la vía aérea^{8,9}.

Si bien nuestro estudio no incluyó el análisis de la hiperreactividad bronquial, observamos que la FeNO anormal, en valores intermedios y patológicos se asoció con un mayor riesgo de función pulmonar alterada por curva flujo volumen, evento más frecuente en nuestros pacientes con RA, lo que podría indicar que la inflamación eosinofílica bronquial subclínica puede condicionar la afectación de la función pulmonar. En adultos con RA coexistieron HRB a metacolina y aumento de la FeNO⁵⁶ fenómeno también observado en niños⁵⁷ lo que evidencia una relación directa entre inflamación e HRB en RA y, posiblemente, la existencia conjunta de ambos fenómenos podría incrementar el riesgo de progreso clínico al asma. Lo llamativo es que, mientras que el aumento observado en la FeNO es casi exclusivo del fenotipo alérgico de rinitis, la HRB y la alteración espirométrica en rinitis se expresan independientes del estado atópico^{35,36} lo que sugiere que la conexión entre el tracto respiratorio superior e inferior va más allá de la presencia de alergia⁹.

En nuestra investigación⁵³, ni la frecuencia ni la gravedad de la rinitis, considerando los criterios de ARIA, se asociaron con las determinaciones de FeNO. Pareciera que el grado de inflamación endobronquial no se expresa en función de la gravedad de la rinitis, aunque consideramos que este resultado podría estar condicionado por el escaso número de niños y adolescentes incluidos en el estudio.

Con la técnica de esputo inducido se observó un aumento en el número de eosinófilos y de su proteína catiónica e incremento de la reactividad bronquial a metacolina⁵⁸, fenómeno que se logró reproducir con la exposición natural en la estación polínica⁵⁹. La inflamación bronquial en RNA está menos estudiada: en RNA, sin asma, se observa también eosinofilia en esputo, aunque de menor magnitud que en RA²⁹. Una síntesis de los resultados de nuestras investigaciones se observan en la Tabla 1.

Evolución de las anomalías pulmonares subclínicas en rinitis: ¿se puede modificar?

Un aspecto intrigante es conocer las implicancias pronósticas de las anomalías pulmonares silentes que tiene la rinitis.

Las evidencias de que la HRB en rinitis pueda preceder al asma, otorgándole un valor pronóstico, muestran resultados contradictorios por lo que esta controversia no está definitivamente resuelta^{12,20,24,32,60-62}.

Dos investigaciones recientes demostraron que la disfunción de la pequeña vía aérea manifiesta por la técnica de oscilometría forzada y las alteraciones espirométricas asociadas a sensibilización a alérgenos en niños con RA contribuyeron a un mayor riesgo de desarrollo de hiperreactividad bronquial y asma en un seguimiento prospectivo de 5 y 4 años respectivamente^{45,63}. La obstrucción bronquial y la reversibilidad al broncodilatador que exhiben muchos de estos pacientes representan un comportamiento funcional “asmático” que requiere

Tabla 1 | Resumen de los estudios realizados por nuestro grupo de investigación para evaluar el efecto de la rinitis sobre la vía aérea inferior

Referencia	N	Fenotipo de rinitis	Edad* (años)	Método empleado	Resultados
Saranz RJ y col.** <i>Arch Argent A&I Clin</i> 1995 ¹⁸	25	RAP-RAE	14	Metacolina	56% tuvieron HRB (PC20 debajo de 16 mg/mL)
Saranz RJ y col.** <i>J Allergy Clin Immunol</i> 1997 ¹⁷	42	RAP-RAE	14	Metacolina	57% tuvieron HRB (PC20 debajo de 16 mg/ml) y
	23	RAP-RAE	14	Ejercicio	13% HRB por prueba de ejercicio
Lozano A y col.** <i>Alerg Inmunol Clin</i> 2002 ¹⁹	17	RAP-RAE	12	Ejercicio	29% presentaron broncoconstricción inducida por ejercicio
Ianiero L y col. <i>Arch Argent Ped</i> 2013 ³⁴	84	RAP-RAE	11	Espirometría	25% tuvieron algún parámetro de función pulmonar afectado
Saranz RJ y col. <i>Allergol&Immunopathol</i> 2016 ³⁵	189	RAP/RAE y RNA	11	Espirometría	22.2% exhibieron alguna variable de función pulmonar alterada
Saranz RJ y col. <i>Rev Fac Cien Med UNC</i> 2019 ³⁶	193	RAP-RAE y RNA	11	Espirometría	21.7% tuvieron función pulmonar anormal
Saranz RJ y col. <i>Rev Alerg Mex</i> 2019 ⁵³	40	RAP/RAE y RNA	11	FeNO	Valores de FeNO más elevados en RA vs. RNA (p: 0.0011)

RAP: rinitis alérgica perenne; RAE: rinitis alérgica estacional; RNA: rinitis no alérgica; HRB: hiperreactividad bronquial; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico

*Edad se expresa en años (media); **Se corresponden con estudios previos al proyecto “Enfermedad Alérgica Respiratoria: El concepto de unidad de la Vía Aérea”

un cuidadoso monitoreo clínico por el potencial riesgo evolutivo de asma⁶⁴.

La inflamación eosinofílica bronquial asociada al incremento de los niveles de FeNO en niños con RA puede ser un biomarcador predictivo del desarrollo de asma. Di Cara y col.⁶⁵ demostraron que los niños con RA que exhibieron FeNO >35 ppb (21 de 109) desarrollaron asma luego de 5 años de seguimiento. En adultos jóvenes con RA mono y polisensibilizados a alérgenos perennes⁶⁶ y sensibles a ácaros⁶⁷, una mayor duración de la rinitis y altos niveles de FeNO, significaron un mayor riesgo de desarrollar asma.

Estas implicancias pronósticas descriptas, serían razones suficientes para sugerir, en pacientes con rinitis, sin síntomas de asma, la realización de un cuidadoso seguimiento clínico y de estudios complementarios más allá de lo estrictamente relacionado a la vía aérea superior².

La consideración de que la rinitis es un factor de riesgo para el desarrollo de asma podría tener implicancias terapéuticas⁶⁸. El tratamiento con esteroides intranasales, antihistamínicos y la inmunoterapia (IT) específica con alérgenos han demostrado su eficacia en rinitis y algunas evidencias aseguran un efecto beneficioso sobre las anomalías pulmonares subclínicas de sujetos con rinitis sin asma, aunque su rol para evitar su progresión al asma no está definitivamente establecido^{12,68}.

El uso de esteroides de aplicación intranasal (budesonide, triamcinolona y beclometasona) en rinitis produce un efecto beneficioso, aunque parcial, sobre la función pulmonar y la hiperreactividad bronquial^{38,69-71}. La aplicación de fluticasona y acetoniado de triamcinolona en spray nasal, en adultos con rinitis estacional produjo una significativa mejoría de los síntomas nasales y una reducción en el número de eosinófilos en sangre y lavado bronco alveolar⁷² y redujo los niveles de FeNO y H₂O₂ condensada en la respiración⁷³, obteniendo un efecto antiinflamatorio más allá del sitio de aplicación del esteroide. No obstante, el peso de las evidencias no permite afirmar su utilidad para evitar la progresión al asma en pacientes con rinitis, por lo que no son sugeridos actualmente por las guías clínicas con esa finalidad⁷⁴.

Los antihistamínicos -anti H1- útiles para el tratamiento de la rinitis, son mucho menos

efectivos para la hiperreactividad bronquial y el asma⁷⁵.

La inmunoterapia subcutánea o sublingual con alérgenos, tiene un efecto beneficioso sobre los síntomas de rinitis y contribuye a modificar la HRB y la evolución natural al asma tanto en niños como en adultos⁷⁶⁻⁷⁸. En la actualidad, los autores aceptan que la inmunoterapia alérgeno específica es el único tratamiento con esa potencial capacidad, aunque también refieren la necesidad de más estudios aleatorizados a largo plazo para su sugerencia definitiva^{74,79-81}.

Dada la relevancia de los mecanismos alérgicos integradores de la enfermedad de vías aéreas superior e inferior, el uso de los nuevos biológicos como omalizumab (anti IgE), dupilumab (anti IL-4/13), mepolizumab, reslizumab (Anti IL-5) y benralizumab (anti IL-5R) demostraron eficacia en asma alérgica eosinofílica grave, cortico-resistente y efecto beneficioso simultáneo en la comorbilidad nasosinusal expresada como rinosinusitis crónica alérgica con poliposis⁸²⁻⁸³.

Conclusiones

En la actualidad el concepto “Una vía aérea, una enfermedad” implica un modelo único de interrelación de identidad que surge del nexo anatómico y fisiopatológico existente entre las vías aéreas superior e inferior. Nuestras investigaciones emanadas del proyecto “Enfermedad Alérgica Respiratoria: El Concepto de Unidad de la Vía Aérea” y anteriores al mismo, nos permiten avalar dicho paradigma holístico y sugerir su consideración por parte de los médicos para evitar un abordaje “fragmentado” de la rinitis y el asma.

Queda por determinar con más rigurosidad el significado definitivo que tienen las alteraciones pulmonares subclínicas en pacientes con rinitis por sus potenciales implicancias terapéuticas.

Agradecimientos: Los autores agradecen a los Dras. Laura V. Sasia, María Fernanda Agresta, Mariana Sacco Ramello, Luciano Ianiero y Tec. Lab. Eugenia Cónconi por sus aportes para la corrección del manuscrito final.

Los autores declaran que este trabajo científico de revisión se realizó con financiación de la Secretaría de Investigación y Vinculación Tecnológica de la Universidad Católica de Córdoba.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Meltzer EO. Allergic rhinitis: burden of illness, quality of life, comorbidities, and control. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36: 235-48.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S147-S334.
- 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.
- Cruz A. The “united airways” require a holistic approach to management. *Allergy* 2005; 60: 871-4.
- Agresta MF, Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA. The relationship between rhinitis and asthma: is that all? *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cba* 2014; 71:111-21.
- Kanda A, Kobayashi Y, Asako M, Tomoda K, Kawachi H, Iwai H. Regulation of interaction between the upper and lower airways in united airway disease. *Med Sci* 2019; 7: 27.
- Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Alegre G, Visconti P, Ponzio MF. The need for an integrated approach to rhinitis and asthma. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cba* 2023; 80:134-40.
- Denburg J. The nose, the lung and the bone marrow in allergic inflammation. *Allergy* 1999; 54:73-80.
- Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Sosa Aguirre AG, Alegre G. Mecanismos de la conexión nariz-pulmón. *Methodo* 2017; 2: 03-15.
- Ciprandi G, Cirillo I. The lower airway pathology of rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1105-9.
- Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Ponzio MF, Cruz AA. Subclinical lower airways correlates of chronic allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2017; 47:988-97.
- Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Alegre G, Ponzio MF. The roadmap from allergic rhinitis to asthma. *Curr Treat Options Allergy* 2020; 7:110-23.
- Saranz RJ. Hiperreactividad bronquial en rinitis alérgica. *Alergia (SAIC)* 1996; XIII: 74-8.
- Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. Bronchoprovocation Testing Task Force. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601526.
- Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J* 2018; 15; 52: 1801033.
- Curry JJ. Comparative action of acetyl-beta methycholine and histamine on the respiratory tract in normals, patients with hay fever and subjects with bronchial asthma. *J Clin Invest* 1947; 26: 430-8.
- 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: S 418.
- Saranz RJ, Lozano A, Alvarez J, Croce VH. Factores asociados a la presencia de hiperreactividad bronquial en rinitis alérgica de niños y adolescentes. *Arch Arg Alergia e Inmunol Clin* 1995; 26:1 94-200.
- Lozano A, Alvarez JS, Grenat AR, Saranz RJ, et al. Respuesta nasal y bronquial al ejercicio: similitudes y diferencias. *Alerg Inmunol Clin* 2002; 19: 22-6.
- 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: 429-42.
- Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-43.
- Madonini E, Briatico-Vangosa G, Pappacoda A, Macagnani G, Cardani A, Saporiti F. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 358-63.
- Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settipane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987; 91: 671-4.
- Prieto L, Gutierrez V, Liñana J, Marín J. Bronchoconstriction induced by inhaled adenosine 50-monophosphate in subjects with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2001; 17:64-70.
- Choi SH, Yoo Y, Yu J, Rhee CS, Min YG, Koh YY. Bronchial hyperresponsiveness in young children with allergic rhinitis and its risk factors. *Allergy* 2007; 62: 1051-6.
- Cirillo I, Pistorio A, Tosca M, Ciprandi G. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2009; 64 :439-44.
- Ciprandi G, Tosca MA, Signori A, Cirillo I. 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.
- Kim SW, Han DH, Lee SJ, Lee CH, Rhee CS. Bronchial

- hyperresponsiveness in pediatric rhinitis patients: The difference between allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 63-8.
29. Wang Q, Ji J, Xie Y, et al. Lower airway inflammation and hyperresponsiveness in nonasthmatic patients with non-allergic rhinitis. *J Thorac Dis* 2015; 7: 1756-64.
 30. Karaatmaca B, Gur Cetinkaya P, Esenboga S, et al. Bronchial hyperresponsiveness in children with allergic rhinitis and the associated risk factors. *Allergy* 2019; 74: 1563-5.
 31. Prieto L, Gutiérrez V, Morales C, Perpinan J, Inchaurrega I. Variability of peak flow rate in allergic rhinitis and mild asthma: relationship to maximal airway narrowing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 151-8.
 32. Koh YY, Kang EK, Min YG, Kim CK. The importance of maximal airway response to methacholine in the prediction of asthma development in patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 921-7.
 33. Haccuria A, Van Muylem A, Malinovsky A, Doan V, Michils A. Small airways dysfunction: the link between allergic rhinitis and allergic asthma. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701749.
 34. Ianiero L, Saranz RJ, Lozano NA, et al. Análisis de la curva flujo-volumen en niños y adolescentes con rinitis alérgica sin asma. *Arch Argent Pediatr* 2013; 111:322-7.
 35. Saranz RJ, Lozano A, Valero A, et al. Impact of rhinitis on lung function in children and adolescents without asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44: 556-62.
 36. Saranz RJ, Agresta MF, Lozano NA, et al. Relationship between rhinitis severity and lung function in children and adolescents without asthma. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba* 2019; 76: 164-9.
 37. Ciprandi G, Capasso M. Association of childhood perennial allergic rhinitis with subclinical airflow limitation. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 398-402.
 38. Kessel A. The impact of intranasal corticosteroids on lung function in children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 932-7.
 39. Padilla J, Uceda M, Ziegler O, Lindo F, Herrera-Pérez E, Huicho L. Association between allergic rhinitis and asthma control in Peruvian school children: A cross-sectional study. *BioMed Res Int* 2013; 861213. doi: 10.1155/2013/861213. Epub 2013 Jul 25.
 40. Mohammad Y, Shaaban R, Ibrahim M, Ismail M. Lung function changes in non-asthmatic allergic rhinitis patients: a case series. *Prim Care Respir J* 2011; 20: 454-6.
 41. Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters. *Allergy* 2008; 63: 255-60.
 42. Ciprandi G, Signori A, Tosca MA, Cirillo I. Bronchodilation test in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2011; 66: 694-8.
 43. Kim YH, Park HB, Kim MJ, Kim HS, Lee HS, Han YK, et al. Fractional exhaled nitric oxide and impulse oscillometry in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6: 27-32.
 44. Song JY, Ha EK, Sheen YH, et al. The association of nasal patency with small airway resistance in children with allergic and nonallergic rhinitis. *Clin Respir J* 2018; 12: 2264-70.
 45. Skylogianni E, Triga M, Douros K, et al. Small-airway dysfunction precedes the development of asthma in children with allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol* 2018; 46: 313-21.
 46. Hoyte FCL, Gross LM, Katial RK. Exhaled nitric oxide: an update. *Immunol Allergy Clin N Am* 2018; 38: 573-85.
 47. 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: 602-15.
 48. Makris MP, Gratiou C, Aggelides XS, Koulouris SP, Koti I, Kalogeromitros DC. Exhaled nitric oxide, bronchial hyperresponsiveness and spirometric parameters in patients with allergic rhinitis during pollen season. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2011; 10: 251-60.
 49. Lee KJ, Cho SH, Lee SH, et al. Nasal and exhaled nitric oxide in allergic rhinitis. *Clin Exp Otorhinol* 2012; 5: 228-33.
 50. Kalpaklioglu AF, Kalkan IK. Comparison of orally exhaled nitric oxide in allergic versus non-allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012; 26: e50-4.
 51. Chawes BLK. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis. *Dan Med Bull* 2011; 58: B4278.
 52. Maniscalco M, Fuschillo S, Mormile I, et al; PATH-2 TASK FORCE. Exhaled nitric oxide as biomarker of type 2 diseases. *Cells* 2023; 12: 2518.
 53. Saranz R, Lozano A, Lozano NA, et al. Análisis comparativo de la fracción exhalada de óxido nítrico en niños y en adolescentes con rinitis alérgica y no alérgica. *Rev Alerg Mex* 2019; 66: 272-81.
 54. Choi BS, Kim KW, Lee YJ, et al. Exhaled nitric oxide is associated with allergic inflammation in children. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 1265-9.

55. Luo JY, Chen HA, Ma J, et al. Clinical application of fractional exhaled nitric oxide and nasal nitric oxide levels for the assess eosinophilic inflammation of allergic rhinitis among children. *Transl Pediatr* 2021; 10: 746-53.
56. Ciprandi G, Ricciardolo FLM, Schiavetti I, Cirillo I. Allergic rhinitis phenotypes based on bronchial hyperreactivity to methacholine. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 18: e214-18.
57. Kim GE, Park MR, Jung JH, et al. Usefulness of extended nitric oxide analysis in children with allergic rhinitis. *J Asthma* 2022; 59: 739-45.
58. Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M, et al. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy* 2006; 61: 111-8.
59. Panzner P, Malkusová I, Vachová 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: 3-9.
60. Prieto L, Bertó JM, Gutierrez V. Airway responsiveness to methacholine and risk of asthma in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1994; 72: 534-9.
61. 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: 200-3.
62. Ferdousi HA, Zetterstrom O, Dreborg S. Bronchial hyperresponsiveness predicts the development of mild clinical asthma within 2 yr in school children with hayfever. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 478-86.
63. Lee E, Lee SH, Kwon JW, et al. A rhinitis phenotype associated with increased development of bronchial hyperresponsiveness and asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 21-8.
64. Valverde-Molina J. From rhinitis to asthma: Is small airway dysfunction the clue? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018; 46: 311-2
65. Di Cara G, Marcucci F, Palomba A, et al. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis: A potential biomarker of asthma development. *Ped Allergy Immunol* 2014; 26: 85-7.
66. Ciprandi G, Gallo F, Ricciardolo FL, Cirillo I. Fractional exhaled nitric oxide: a potential biomarker in allergic rhinitis? *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 172: 99-105.
67. Muntean IA, Bocsan IC, Vesa S, et al. Could FeNO predict asthma in patients with house dust mites allergic rhinitis? *Medicina (Kaunas)* 2020; 56: 235.
68. Morjaria JB, Caruso M, Emma R, Russo C, Polosa R. Treatment of allergic rhinitis as a strategy for preventing asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18: 23.
69. 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: 250-6.
70. 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.
71. Kessel A, Halloun H, Bamberger E, Kugelman A, Toubi E. Abnormal spirometry in children with persistent allergic rhinitis due to mite sensitization: The benefit of nasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19: 61-6.
72. 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: 274-82.
73. 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: 313-20.
74. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 950-8.
75. 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.
76. Grembiale RD, Camporora L, 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: 2048-52.
77. 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 :943-8.
78. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 206-11.

79. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and metaanalysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 18-29.
80. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 :529-38.e13.
81. Gradman J, Halken S. Preventive effect of allergen immunotherapy on asthma and new sensitizations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 1813-7.
82. Bachert C, Luong AU, Gevaert P, et al. The unified airway hypothesis: Evidence from specific intervention with anti-IL-5 biologic therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023: 2630-41.
83. Gurnell M, Radwan A, Bachert C, et al. Dupilumab reduces asthma disease burden and recurrent SCS use in patients with CRSwNP and coexisting asthma. *J Asthma Allergy* 2024; 17: 1-8.