

## Rinitis y asma: conexiones epidemiológicas y fisiopatológicas

CARLOS D. SERRANO R., ANTONIO L. VALERO S. Y CÉSAR PICADO V.

### Resumen

El asma y la rinitis son condiciones altamente prevalentes que frecuentemente coexisten. La mayoría de los sujetos con asma tienen rinitis y hasta el 50% de aquellos con rinitis pueden tener asma. La prevalencia de ambas depende de la zona geográfica y de la edad. En los últimos años la rinitis y el asma muestran una tendencia ascendente, excepto en los individuos preadolescentes pertenecientes a zonas de prevalencia previa alta. La rinitis alérgica es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de asma. Otras patologías nasosinusales como la poliposis y la sinusitis crónica también se asocian frecuentemente al asma, influyendo además en su gravedad.

La nariz es un órgano con varias funciones, siendo la principal el acondicionamiento del aire inspirado. La alteración de esta función se relaciona con la presencia o gravedad del asma. La mucosa nasal y la bronquial son muy similares. Su principal diferencia es la

presencia de sinusoides venosos en la nariz y de músculo liso en los bronquios.

En varios estudios se ha demostrado la presencia de inflamación bronquial después de la exposición nasal a un alérgeno y viceversa.

La respuesta bronquial y nasal al ejercicio es muy diferente. Mientras que la mayoría de los asmáticos presentan una disminución del FEV<sub>1</sub> tras el esfuerzo, todos los sujetos sanos o con patologías respiratorias experimentan un aumento del volumen nasal y una reducción de las resistencias nasales.

La diseminación sistémica de la respuesta inflamatoria es el mecanismo más probablemente implicado en la interrelación entre nariz y bronquios.

### Introducción

La rinitis y el asma son enfermedades muy comunes y frecuentemente coexisten. Su alta prevalencia se

asocia además a una elevada morbilidad y un alto coste económico. Ambas entidades comparten muchas características aunque también tienen diferencias importantes.

El documento de consenso ARIA <sup>1</sup> (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) publicado en el año 2001 y actualizado en 2008, fue el resultado de un grupo de trabajo internacional sobre la rinitis alérgica y su impacto sobre el asma, en el que se realizó una amplia revisión sobre: clasificación, epidemiología, genética, desencadenantes, mecanismos fisiopatológicos, comorbilidades de la rinitis, diagnóstico, tratamiento, etc. Además incorporó unas recomendaciones de tratamiento basadas en la evidencia, resaltando también las necesidades de investigación sobre la rinitis alérgica. Posteriormente al documento ARIA se han publicado varios trabajos donde se hace referencia a la relación entre asma y rinitis.

En este capítulo se revisarán los aspectos epidemiológicos de la interrelación nariz-bronquios, haciendo énfasis en el riesgo que implica la afectación nasal para el desarrollo de asma. Igualmente, se describirán los principios de la fisiología nasal, destacando la importancia de la nariz en el acondicionamiento del aire. Se analizarán desde el punto de vista fisiopatológico, las semejanzas y diferencias entre la nariz y los bronquios, así como las teorías propuestas para explicar su interrelación, entre otros aspectos.

## Aspectos epidemiológicos

### CLASIFICACIÓN DEL ASMA Y LA RINITIS ALÉRGICA

Las guías GINA 2002 (*Global Initiative for Asthma*) y ARIA 2001 y 2008 <sup>1</sup> han clasificado el asma y la rinitis de acuerdo a dos parámetros: 1) evolución de la enfermedad en el tiempo (persistente versus intermi-

tente) y 2) determinantes clínicos. Estas clasificaciones son de algún modo poco prácticas, especialmente la del asma, la cuál tiene en cuenta dos clases de determinantes para definir la persistencia y la gravedad: síntomas y función pulmonar. En su documento de consenso de 2006 y las actualizaciones posteriores, la guía GINA cambió conceptualmente la clasificación, reemplazando los parámetros anteriores por uno nuevo: el control de la enfermedad <sup>2</sup> (Tablas IA y IB). Sin embargo, la mayoría de expertos consideran que ambas clasificaciones son complementarias, especialmente en el momento del diagnóstico inicial.

La normativa ARIA también ha sustituido la antigua clasificación de la rinitis que la dividía en perenne y estacional. Las razones para este cambio fueron que muchos pacientes tienen sensibilizaciones múltiples, y que aquellos sensibilizados a pólenes pueden tener síntomas persistentes y aquellos sensibilizados a alérgenos interiores como ácaros, mohos y epitelios de animales, pueden tener síntomas intermitentes. ARIA ha utilizado un sistema de clasificación similar al del GINA de 2002, aunque algo más simple, basándose también en la evolución a través del tiempo (intermitente versus persistente) y en un solo parámetro clínico: la afectación de la calidad de vida. Éste a su vez, se ha subdividido en cuatro ítems: 1) afectación del sueño, 2) incapacidad para realizar actividades diarias de trabajo y/o estudio, 3) o de la vida diaria como ocio y deportes, y 4) presencia de síntomas muy molestos. La ausencia de estos ítems define la enfermedad como leve y la presencia de al menos uno la define como moderada/grave. No obstante, ni el documento de 2001 ni el de 2008 han dividido el ítem moderada/grave en moderada o grave. En este sentido Valero et al <sup>3</sup>, encontraron una diferencia estadísticamente significativa y una mayor magnitud del efecto de la intensidad de los síntomas sobre la alteración de la calidad de vida cuando los pacientes presentaban uno, dos, o tres ítems, ó los cuatro ítems. Dicha diferencia sirvió a los autores para proponer

**Tablas IA y IB.**

Características	Leve intermitente	Leve persistente	Moderada persistente	Grave persistente
<b>Síntomas</b>	< de 1 vez por semana	> 1 vez por semana y < de 1 vez al día	Diarios. Afectan actividades cotidianas	Continuos. Afectan actividad física
<b>Síntomas nocturnos</b>	< de 2 veces al mes	> de 2 veces al mes	> de 1 vez por semana	Frecuentes
<b>VEMS o FEM</b>	>80% del predicho; variabilidad del FEM < 20%	>80% del predicho; variabilidad del FEM 20-30%	60-80% del predicho; variabilidad del FEM >30%	<60% del predicho; variabilidad del FEM >30%

**A. Clasificación del asma según la normativa GINA 2002**

VEMS: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FEM: flujo espiratorio máximo

Características	Controlada (todos los ítems presentes)	Parcialmente controlada (cualquiera presente en cualquier semana)	No controlada
<b>Síntomas</b>	Ninguno (< dos por semana)	> dos por semana	3 o más características del asma parcialmente controlada presentes en cualquier semana
<b>Limitación de actividades</b>	Ninguna	Algo	
<b>Síntomas o despertares nocturnos</b>	Ninguno	Algo	
<b>Necesidad de medicación de rescate</b>	Ninguno (< dos por semana)	> dos por semana	
<b>Función pulmonar (VEMS o FEM)</b>	Normal	< 80% del predicho o del mejor (si se conoce previamente) en cualquier día	
<b>Crisis</b>	Ninguna	1 o más por año	1 en cualquier semana

**B. Clasificación del asma según la normativa GINA 2006 (actualizada 2009)**

VEMS: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FEM: flujo espiratorio máximo

una división de la categoría (Tablas IIA y IIB). No obstante, siguen existiendo varias inquietudes como por ejemplo si sería mejor clasificar la rinitis en controlada y no controlada, ó si la clasificación antigua de estacional o perenne puede ser complementaria con la actual, ó si realmente vale la pena diferenciar los pacientes clasificados como moderados/graves. Para responder a estas inquietudes se requieren más estudios<sup>4</sup>. Más aún, algunos expertos han planteado si valdría la pena tener una guía unificada de la enfermedad alérgica respiratoria, teniendo en cuenta la relación epidemiológica, anatómica, inmunológica, fisiopatológica y terapéutica que existen entre el asma y la rinitis.

### PREVALENCIA DE LA RINITIS Y EL ASMA

Según los consensos internacionales GINA (*Global Initiative for Asthma*)<sup>2</sup> y ARIA<sup>1</sup>, la prevalencia global del asma varía entre el 1 y el 18%, y la de la rinitis alérgica entre el 5 y el 40%. Haciendo un cálculo bastante conservador, la rinitis afecta al menos a quinientos millones de personas en el mundo.

El estudio ISAAC I<sup>5</sup> evaluó la prevalencia global de rinoconjuntivitis, asma y dermatitis atópica en 463.801 niños de 13 a 14 años de edad, en 155 centros de 54 países, encontrando variaciones de hasta 20 a 60 veces en la presencia de síntomas de estas enfermedades y de cuatro a 12 veces entre los percentiles 10 y 90 para las diferentes patologías. El asma fue más prevalente en los centros de Australia, Reino Unido, Nueva Zelanda e Irlanda, seguidos de los países de Norte América, mientras que la mayor prevalencia de la rinitis no mostró un patrón predominante hacia los países desarrollados. No obstante, en aquellas zonas del mundo donde se observó una menor prevalencia de asma, también hubo menor prevalencia de rinitis.

En el ISAAC III<sup>6</sup>, publicado ocho años después y que además incluyó datos de niños de 6 a 7 años de edad, se observó una prevalencia variable de rinoconjuntivi-

tis y asma con respecto a los datos obtenidos en el ISAAC I. En el grupo de 6 a 7 años, la prevalencia de síntomas de asma varió al menos una desviación estándar en el 59% de los centros incluidos. De los 39 centros donde se encontraron variaciones, la prevalencia aumentó en 25 centros y se redujo en 14. En el grupo de 13 a 14 años la prevalencia también varió al menos una desviación estándar en el 77% de los centros incluidos. De los 82 centros donde se encontraron cambios, en 42 hubo aumento y en 40 disminución. Es llamativo que los aumentos en la prevalencia se observaron más en los centros con prevalencia inicial baja, mientras que las reducciones fueron más comunes en los centros con prevalencia inicial alta.

Con la rinoconjuntivitis sucedió algo similar. En el grupo de 6 a 7 años la prevalencia de síntomas varió al menos una desviación estándar en el 80% de los centros, aumentando en 44 de ellos y reduciéndose en nueve. En el grupo de 13 a 14 años la tendencia fue similar, reportándose cambios de prevalencia en el 70% de los centros, aumentando en 48 y disminuyendo en 26. Para ambos grupos de edades el aumento en la prevalencia fue más frecuente que su reducción con respecto a los valores previos.

En resumen, los datos obtenidos de los estudios ISAAC indican que la prevalencia del asma en niños de 13 a 14 años tiende a ser variable, aumentando en áreas donde previamente era baja y disminuyendo en aquellas donde era alta, mientras que la de la rinoconjuntivitis en ambos grupos de edades y la del asma en el grupo de 6 a 7 años tiende a aumentar.

En Europa, Bauchau y Durham<sup>7</sup>, realizaron un estudio epidemiológico pan-Europeo sobre la prevalencia de rinitis en seis países (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido), encontrando que esta se situaba en el 22,7%, con una variación del 16,9 (Italia) al 28,5 % (Bélgica), pero con la importante connotación de que el 45% de los afectados, no tenían

**Tablas IIA y IIB.**

**Items utilizados para clasificar la intensidad de la rinitis según documento ARIA:** \*

\*Afectación del sueño; del trabajo o el estudio; de actividades de la vida cotidiana, síntomas molestos.

	<b>Intermitente</b>	<b>Persistente</b>
	≤ 4 semanas de duración o ≤ 4 días/semana	> 4 semanas y > 4 días por semana
<b>Leve</b>	Ningún ítem afectado	Ningún ítem afectado
<b>Moderada/grave</b>	Entre 1 y 4 ítems Afectados	Entre 1 y 4 ítems Afectados

	<b>Intermitente</b>	<b>Persistente</b>
	≤ 4 semanas de duración o ≤ 4 días/semana	> 4 semanas y > 4 días por semana
<b>Leve</b>	Ningún ítem afectado	Ningún ítem afectado
<b>Moderada</b>	Entre 1 y 3 ítems Afectados	Entre 1 y 3 ítems Afectados
<b>Grave</b>	4 ítems afectados	4 ítems afectados

**A. Clasificación de la rinitis según la normativa ARIA 2001 y 2008**

**B. Clasificación de la rinitis Propuesta por Valero, et al<sup>3</sup>.**

diagnostico previo de rinitis alérgica. En este trabajo la prevalencia en la población Española fue del 21,5% (18,5 a 24,4%).

En España, el Estudio Alergológica 2005<sup>8</sup>, revelo que de 4991 pacientes atendidos por primera vez en una consulta de Alergología, el 55% tenían rinitis alérgica, y 28% asma, lo cual habla del gran impacto que puede llegar a tener la enfermedad alérgica respiratoria.

En países en vía de desarrollo hay pocos datos publicados. En Colombia por ejemplo, un estudio multicéntrico reveló que la prevalencia de rinitis alérgica era del 22,6% y de asma del 10,4%<sup>9</sup>, porcentajes similares a los de muchos países desarrollados.

A diferencia de la rinitis alérgica que alcanza su pico máximo de incidencia entre los 25 y los 30 años de edad, el asma alérgica lo hace en la infancia. No obstante, los pacientes que inician su asma en la adultez, tienden a ser de mayor gravedad, a ser menos alérgicos y a tener más condiciones asociadas como por ejemplo intolerancia a la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos y enfermedad por reflujo gastroesofágico.

### COEXISTENCIA DE LA RINITIS Y EL ASMA

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la rinitis y el asma coexisten frecuentemente<sup>5,10</sup>. La mayoría de pacientes con asma tienen rinitis, presentándose ésta en más del 75-80% de los pacientes con asma alérgica y no alérgica<sup>11</sup>. Por otro lado, en los estudios Oneair<sup>12</sup> y Rinair<sup>13</sup>, la prevalencia de rinitis alérgica en los pacientes con asma fue 71 y 89,5% respectivamente.

Del mismo modo, el asma afecta a un porcentaje importante de pacientes con rinitis, pudiendo llegar hasta el 40-50% en algunas series.

En España, de acuerdo al estudio Alergológica de 2005<sup>8</sup>, el 65% de los pacientes visitados en consultas alergológicas con rinitis tenían también conjuntivi-

tis y el 37% asma. En el Estudio Ibérico<sup>14</sup> la presencia de asma en aquellos con rinitis fue mayor, alcanzando el 49% (la mayoría asma intermitente).

### RINITIS COMO FACTOR DE RIESGO PARA ASMA

Uno de los objetivos fundamentales del documento de consenso ARIA<sup>1</sup>, fue resaltar el impacto de la rinitis alérgica sobre el asma. En varios estudios se ha reportado que la rinitis alérgica es un factor de riesgo importante para el desarrollo de asma. En los niños, su presencia se ha asociado de forma independiente con el doble de riesgo de sufrir asma a la edad de 11 años<sup>15</sup>. En los individuos jóvenes y en los adultos los estudios han mostrado resultados similares en pacientes seguidos a largo plazo<sup>16,17</sup>, destacando el hecho de que el asma se ha encontrado asociada tanto a rinitis alérgica como no alérgica, lo cual sugiere que la interrelación entre ambas enfermedades ocurre independientemente de la presencia o no de atopia. No obstante, es importante enfatizar que en el estudio Rinair<sup>14</sup>, la prevalencia de rinitis fue mucho mayor en los asmáticos alérgicos (84%) que en los no alérgicos (51%).

Adicionalmente, la persistencia y la gravedad de la rinitis alérgica guardan una relación directa con la persistencia y la gravedad del asma<sup>18</sup> (Figura 1).

### SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA TEMPRANA Y DESARROLLO DE ASMA Y RINITIS

La edad de inicio de la atopia puede ser un factor muy influyente en el desarrollo de asma y/o rinitis. En un estudio australiano<sup>19</sup>, el desarrollo de atopia a temprana edad (antes de los 6 años de vida) fue un importante factor predictivo para el desarrollo de asma en la infancia tardía, mientras que la atopia adquirida durante la vida adulta sólo se asoció de forma importante con el desarrollo de rinitis. Trabajos más recientes han mostrado resultados similares<sup>20</sup> hasta el punto de que la sensibilización alérgica temprana se

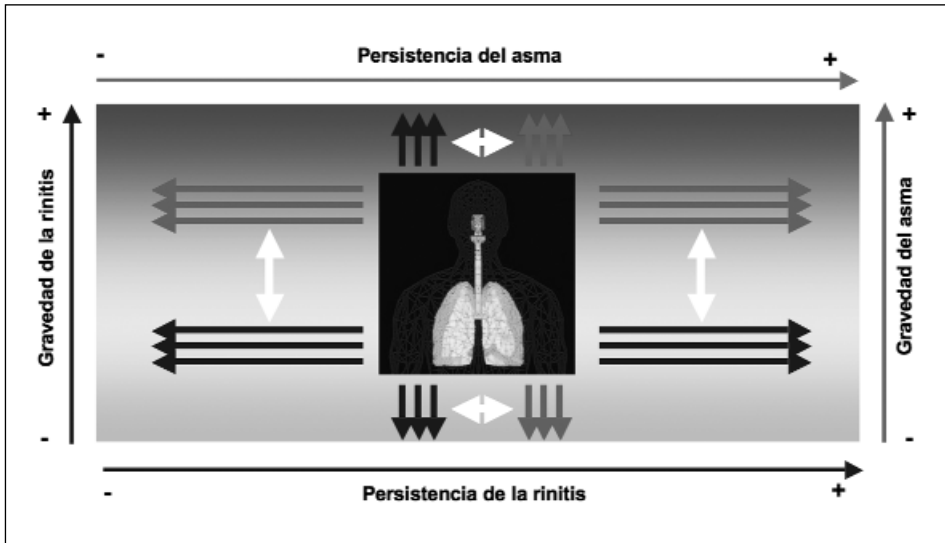


Figura 1. Representación esquemática de cómo la gravedad y la persistencia de la rinitis está íntimamente relacionada con la gravedad y la persistencia del asma.

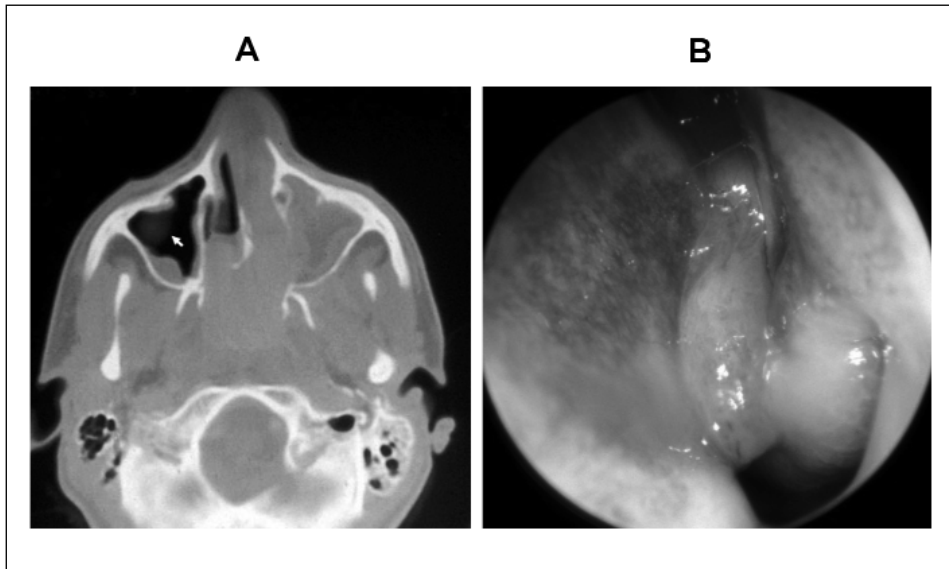
ha constituido como un factor de riesgo mayor para el desarrollo de asma<sup>21</sup>. Además, se ha descrito una reducción de la función pulmonar en la edad escolar en aquellos pacientes con presencia de sibilancias antes de los 3 años ya sensibilizados a esta edad<sup>22</sup>. Del mismo modo, cabe anotar que de acuerdo con el concepto de “marcha alérgica”, el asma por lo general precede a la rinitis en la infancia, mientras que en los adultos la tendencia es al contrario.

#### EFFECTO DE LA RINOSINUSITIS CRÓNICA Y LA POLIPOSIS SOBRE LA GRAVEDAD DEL ASMA

Algunos estudios sugieren que el asma es más prevalente y grave en aquellos con afectación nasosinusal extensa<sup>18</sup>. Bresciani et al<sup>23</sup>, evaluaron la presencia de rinosinusitis en pacientes con asma leve a moderada comparada con asmáticos graves dependientes de corticoides. La proporción de pacientes con sinto-

matología nasal fue similar en ambos grupos, mientras que las anomalías nasosinuales detectadas mediante tomografía computarizada estuvieron presentes en el 100% de los pacientes con asma grave y en el 88% de aquellos con asma leve a moderada (Figura 2). Las escalas de puntuación clínica y tomográfica también fueron más altas en aquellos con asma grave.

Otro aspecto importante mencionado previamente y relacionado con la afectación nasosinusal y por ende con la gravedad del asma es la presencia de intolerancia al ácido acetilsalicílico, la cual se manifiesta en un 10% de los pacientes asmáticos, pero puede afectar hasta un 40% de los enfermos que además presenten rinosinusitis crónica o poliposis nasal<sup>24</sup>. Estos últimos pacientes hacen parte de un síndrome denominado tríada de Vidal o ASA-tríada y generalmente se trata de individuos con asma de difícil control.



**Figura 2.** Poliposis nasal severa evidente en un corte transversal de tomografía computarizada (A) y en evaluación mediante endoscopia nasal (B).

## Aspectos anatómicos, fisiológicos y fisiopatológicos

### ANATOMÍA DE LAS MUCOSAS NASAL Y BRONQUIAL

En las personas normales, la estructura de la mucosa nasal y bronquial es similar. Ambas se caracterizan por la presencia de un epitelio pseudoestratificado columnar y ciliado. En la submucosa hay presencia de glándulas mucosas, vasos sanguíneos, células estructurales, nervios, y algunas células inflamatorias<sup>18</sup>. Las principales diferencias entre la nariz y los bronquios son: La presencia de una gran red de capilares subepiteliales, un sistema arterial y sinusoides venosos en la nariz. El alto grado de vascularización es una característica primordial de la mucosa nasal debido a que los cambios que se generen en esta amplia red

pueden ocasionar una obstrucción nasal grave. En los bronquios, a diferencia de la nariz, hay presencia de músculo liso, el cual es responsable del bronco-espasmo que se produce en los asmáticos.

La nariz del ser humano se caracteriza por una gran variación interindividual en la forma y el tamaño. No obstante, las estructuras básicas son similares en su anatomía y función (Figura 3). La parte más anterior y caudal de la nariz corresponde a las ventanas nasales. Posterior a ellas se sitúa el vestíbulo nasal y luego aparece la primera estrechez de la fosa nasal, el área valvular, que es la zona más estrecha de las fosas nasales, situándose a 1,5 cm de las ventanas nasales, y cuya función es generar resistencia para alterar el carácter laminar del flujo aéreo. El 50% del total de la resistencia generada en la vía aérea, se





**Figura 3.** Anatomía de las fosas nasales. 1. Ventana nasal, 2. Ala nasal (exterior) y Vestíbulo (interior), 3. Área valvular, 4. Septum nasal, 5. Cornete inferior, 6. Meato medio, 7. Cornete medio, 8. Cornete superior, 9. Fibras olfatorias, 10. Nervio olfatorio.

produce en la nariz. De dicho porcentaje, el 60-70% se genera en el área valvular. La turbulencia producida facilita el contacto del aire con la mucosa nasal, lo cual a su vez favorece su adecuado acondicionamiento a través de las modificaciones de temperatura, humedad, y la filtración de partículas sólidas que luego serán expulsadas por acción del movimiento mucociliar. El flujo de aire inspirado puede ser modulado en gran medida por los cambios en los tejidos eréctiles (cornetes) y del septum nasal. En este segmento se genera el restante 30-40% de resistencia nasal 25.

Aparte de ser una barrera física, la nariz también es una barrera inmunitaria, siendo el primer órgano de choque para los microorganismos que penetren en la vía aérea.

El olfato es otra función de la nariz. Su actividad sensorial la ejercen las ramificaciones del nervio olfatorio (primer par craneal), las cuales penetran en el techo de la cavidad nasal a través de la lámina cribosa del hueso etmoides.

#### **EFFECTOS DE LA FALTA DE ACONDICIONAMIENTO DEL AIRE**

Los efectos que se producen en la vía aérea inferior como consecuencia de respirar un aire poco acondicionado se han descrito claramente tras la realización de provocaciones bronquiales con esfuerzo. Strohl et al<sup>26</sup>, evaluaron el comportamiento de las resistencias de la vía aérea en seis pacientes con hiperreactividad

bronquial a quienes se les realizó una provocación con ejercicio respirando por la boca primero aire seco y frío, y luego aire húmedo y caliente. Encontraron que tras la primera provocación las resistencias de la vía aérea aumentaron un 84%, mientras que tras la segunda permanecieron invariables. Del mismo modo, Shturman-Ellstein et al<sup>27</sup>, encontraron que en pacientes asmáticos, la respuesta broncoconstrictora es mayor al respirar por la boca que por la nariz.

Una observación importante es el hecho de que un gran porcentaje de individuos que practican deportes de invierno de alta competición, acaban desarrollando asma. En un interesante estudio Wilber et al<sup>28</sup>, evaluaron la presencia de broncoespasmo inducido por esfuerzo (BIE) entre los integrantes del equipo norteamericano durante los juegos olímpicos de invierno de 1998. La incidencia global de BIE fue 23%, aunque ésta se elevó al 50% entre los practicantes de esquí de fondo. Karjalainen et al<sup>29</sup>, encontraron además la presencia de infiltrado inflamatorio (predominantemente neutrofílico) bronquial, y aumento del grosor de la membrana basal en otro grupo de esquiadores. Estos datos contrastan con lo observado en un grupo de deportistas italianos que participaron en las olimpiadas de verano de 2000, en quienes la incidencia de asma fue del 15%<sup>30</sup>. No obstante, sería lógico deducir que si la incidencia global del asma varía entre un 5 y un 10%, la práctica de un deporte de alto rendimiento podría asociarse con una mayor incidencia de asma. Aunque no se sabe la razón de este aumento en la incidencia, una posible explicación podría ser que estos individuos al respirar por la boca gran parte del día, se exponen a un aire desacondicionado que puede generar hiperreactividad bronquial. Se ha establecido que el cambio de la respiración nasal a la bucal sucede cuando se alcanza un volumen minuto de 30-40 litros, umbral que es fácilmente superado por los deportistas de élite en su entrenamiento cotidiano.

En resumen, los datos anteriores sugieren que la exposición repetida y prolongada de las vías aéreas a un aire poco acondicionado puede generar alteraciones funcionales, inflamatorias e incluso provocar el remodelado de la vía aérea.

### **SIMILITUDES Y DIFERENCIAS ENTRE LA INFLAMACIÓN NASAL Y BRONQUIAL**

En presencia de patologías como la rinitis o el asma, el infiltrado inflamatorio es similar, encontrando los mismos mediadores, citocinas derivadas del linfocito Th2, quemoquinas y moléculas de adhesión. No obstante, la magnitud de la inflamación puede ser diferente. En los pacientes con asma moderada a grave, la infiltración eosinofílica es más pronunciada en el bronquio que en la nariz, mientras que en aquellos con asma leve, el grado de inflamación es similar en ambos sitios. Tal como se mencionó previamente, la inflamación eosinofílica de la nariz está presente en los pacientes asmáticos con o sin síntomas nasales<sup>31</sup>. Sin embargo, el remodelado de las vías aéreas parece ser menos extenso en la mucosa nasal que en la bronquial. Mientras que en los pacientes con asma existe un aumento en el grosor de la membrana basal, hipertrofia del músculo liso y mayor descamación epitelial, en aquellos con rinitis sólo se han demostrado daños menores del epitelio nasal<sup>32</sup>.

### **INFLAMACIÓN NASAL Y RESPUESTA BRONQUIAL**

Diversos estudios clínicos y experimentales han estudiado la conexión existente entre la rinitis y la presencia de inflamación y alteraciones funcionales en la vía aérea inferior. Tras provocaciones nasales con alérgeno realizadas a pacientes con rinitis alérgica se ha demostrado un incremento en la hiperreactividad bronquial y cambios en la función pulmonar<sup>33,34</sup>. En otros estudios se ha descrito la presencia de inflamación alérgica sistémica tras la provocación nasal tanto en modelos animales como en humanos. McCusker et al<sup>35</sup>, realizaron

provocaciones nasales con ovoalbúmina en un modelo murino demostrando cambios inflamatorios (niveles elevados de interleucina -IL- 5 y eosinófilos en el lavado broncoalveolar), tanto en la mucosa nasal como en la bronquial. Braunstahl et al <sup>36</sup>, estudiaron la expresión de las moléculas de adhesión en biopsias nasales y bronquiales obtenidas de forma previa y a las 24 horas tras la provocación nasal con alérgeno en pacientes con rinitis estacional. Encontraron un aumento significativo de los eosinófilos en el epitelio y la lámina propia nasal, así como en el epitelio bronquial a las 24 horas, lo cual se correlacionó directamente con la expresión de las moléculas de adhesión. Igualmente detectaron un aumento significativo del número de eosinófilos y del nivel de IL-5 en las muestras de sangre obtenidas a las 24 horas. Beeh et al <sup>37</sup>, estudiaron marcadores de la inflamación en esputo inducido y en plasma de forma previa y 24 horas después de realizar una provocación nasal con extractos de pólenes a pacientes alérgicos fuera de la época estacional. Encontraron un aumento de los marcadores de la inflamación (proteína catiónica de los eosinófilos -ECP- y molécula de adhesión intercelular-ICAM-) en esputo, lo cual se correlacionó con un aumento de la IL-5 en plasma.

Otros trabajos han demostrado una respuesta inflamatoria bronquial en pacientes con rinitis alérgica sin asma tras la exposición natural a pólenes, y tras provocaciones repetidas a bajas dosis <sup>38, 39</sup>.

### INFLAMACIÓN BRONQUIAL Y RESPUESTA NASAL

Braunstahl et al <sup>40, 41</sup>, estudiaron desde el punto de vista opuesto la respuesta inflamatoria nasal tras la provocación bronquial segmentaria con alérgeno en pacientes con rinitis polínica pero sin asma, encontrando que a través de este procedimiento se inducían síntomas nasales y bronquiales, así como aumento de los eosinófilos en sangre periférica, e infiltración de eosinófilos y basófilos en la mucosa nasal y bronquial.

Gaba et al <sup>31</sup>, también constataron la presencia de inflamación nasal en un grupo de pacientes asmáticos que negaba la presencia de síntomas de rinitis. Es decir, aunque estos pacientes se consideren libres de síntomas, la inflamación nasal puede estar presente.

### RESPUESTA AL EJERCICIO

La nariz y los bronquios responden de forma diferente al ejercicio. Entre un 40 y un 90% de los pacientes con asma presentan una reducción en el valor del FEV<sub>1</sub> cuando son sometidos a una prueba de esfuerzo. Algunos autores sugieren que esta broncoconstricción parece estar mediada por la degranulación de los mastocitos a consecuencia de un aumento en la osmolaridad del líquido que recubre las vías aéreas.

A diferencia de los bronquios, la nariz siempre se dilata tras el esfuerzo. En diferentes estudios realizados tanto en sujetos sanos como en aquellos con diversas patologías respiratorias (desviación septal, rinitis, asma, fibrosis quística), se ha podido demostrar que el ejercicio produce una disminución de las resistencias y un aumento de los volúmenes nasales. Estos cambios ocurren de forma inmediata tras realizar el esfuerzo y la recuperación de los valores basales suele tardar 30 o 40 minutos <sup>42, 43</sup>. Se ha considerado que la respuesta nasal al ejercicio es debida en su mayor parte a un fenómeno de vasoconstricción que disminuye el volumen de los sinusoides venosos. Esta vasoconstricción se cree que es causada por un aumento en la actividad simpática, ya que se ha podido comprobar que el bloqueo del ganglio estrellado y la aplicación local de fentolamina, impiden la respuesta vasoconstrictora nasal durante el ejercicio.

Por otro lado, la broncoconstricción que ocurre en pacientes asmáticos tras el esfuerzo es mucho mayor al respirar por la boca (probablemente a consecuencia de la falta de acondicionamiento del aire inspirado), hecho que contrasta con la dilatación nasal, la cual

ocurre independientemente de respirar por la boca o la nariz, e incluso con la nariz ocluida.

### **INFLAMACIÓN EN LA RINOSINUSITIS CRÓNICA Y LA POLIPOSIS NASOSINUSAL**

Los principales hallazgos patológicos de la sinusitis crónica son la hiperplasia de las células caliciformes, la presencia de edema subepitelial, y la infiltración por células mononucleares y eosinófilos activados, los cuales son más evidentes en los pacientes con presencia de pólipos (50% del infiltrado inflamatorio) que en aquellos sin poliposis (2% del infiltrado inflamatorio)<sup>44</sup>. Este tipo de infiltrado inflamatorio se asemeja bastante al que se presenta en el asma.

Otras células inflamatorias como por ejemplo mastocitos, linfocitos, macrófagos, y en un menor grado neutrófilos, también están aumentados, contribuyendo a la liberación de mediadores proinflamatorios, citocinas y factores de crecimiento.

Otitis media con derrame (OMD) como parte de la enfermedad alérgica respiratoria

La otitis con derrame es una enfermedad inflamatoria crónica del oído medio que se caracteriza por la acumulación de líquido en esta cavidad. Estudios previos sugieren que su presencia en pacientes atópicos se debe en gran parte a los efectos de mediadores inflamatorios derivados de los linfocitos Th2. En un interesante trabajo, Nguyen et al<sup>45</sup>, estudiaron el infiltrado celular y el perfil de citocinas en muestras obtenidas del líquido proveniente del oído medio y del tejido adenoideo de 45 pacientes con OMD, 11 de los cuales (24%) eran atópicos. Los investigadores concluyen que la inflamación alérgica ocurre en ambos extremos de la trompa de Eustaquio, es decir, en la nasofaringe y en el oído medio, y que este hallazgo sustenta la afectación del oído medio en pacientes atópicos.

### **MECANISMOS DE INTERRELACIÓN<sup>46</sup>**

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la interrelación entre la nariz y los bronquios en la enfermedad alérgica respiratoria y se describen a continuación:

#### **REFLEJO NASOBRONQUIAL**

Este reflejo fue observado inicialmente en animales. Posteriormente, fue descrito en seres humanos tras comprobar un aumento en las resistencias bronquiales después de realizar una provocación nasal con un aerosol de cristales de sílice. Esta observación fue confirmada tras comprobar que este aumento en las resistencias bronquiales desapareció en 5 individuos a quienes se les realizó una resección unilateral de dicho nervio. No obstante, a pesar de que se sabe que existe un aumento en la activación del aparato neurosensorial de la nariz en los pacientes con rinitis alérgica, no existe una evidencia firme de que exista un aumento en la expresión de este reflejo en los pacientes con rinitis. Un área que requiere investigación en el futuro es la posibilidad de que las interacciones neurales entre la nariz y los bronquios sean las responsables de la tos crónica relatada por muchos pacientes con síndrome respiratorio alérgico.

#### **DRENAJE DE MEDIADORES INFLAMATORIOS**

Esta hipótesis plantea que existe una aspiración de mediadores, los cuales están presentes en las secreciones o en el aire inspirado, y que alcanzan la vía aérea inferior especialmente durante la noche, llevando a un deterioro de la función pulmonar, aumento de la hiperreactividad bronquial y presencia de síntomas al despertarse. Sin embargo, el único estudio realizado en humanos donde se ha tratado de aclarar este aspecto, no ha mostrado resultados que la confirmen. En dicho trabajo, Bardin et al<sup>47</sup>, inyectaron Tc 99 en los senos maxilares de pacientes con sinusitis crónica.

ca y asma moderada a grave, evaluando la presencia de reactividad en bronquios durante 24 horas, no encontrando indicios de material radioactivo en ningún punto de los campos pulmonares, a pesar de que sí lo hallaron en el tracto gastrointestinal. No obstante se sabe que varias sustancias inflamatorias producidas durante las reacciones alérgicas pueden entrar en fase gaseosa, o generar aerosoles que se pueden distribuir en el árbol bronquial, por lo cual esta hipótesis no puede ser descartada de forma categórica.

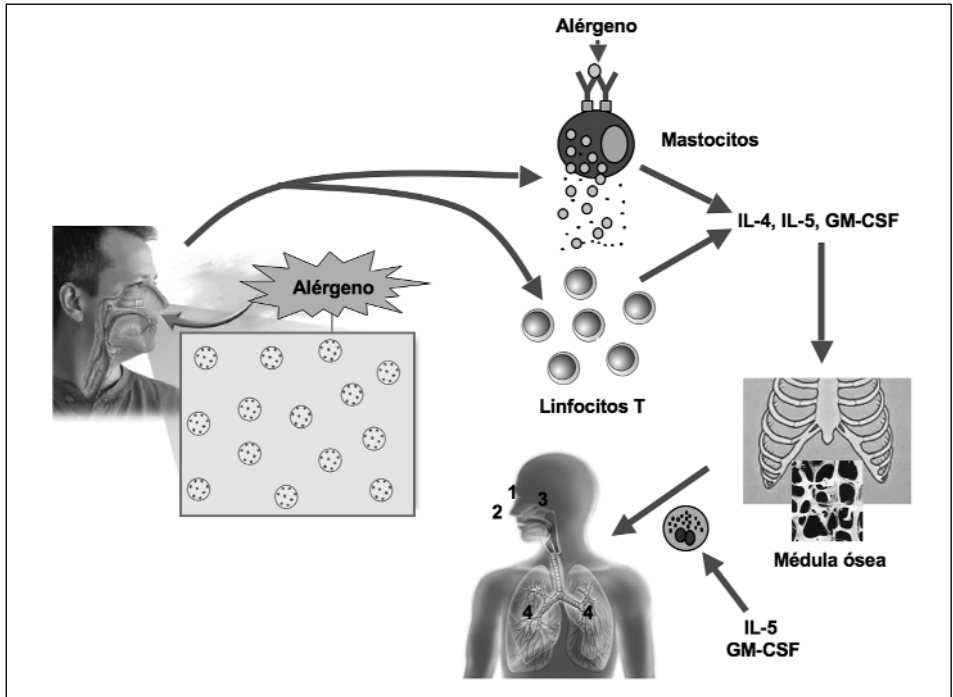
#### DISEMINACIÓN SISTÉMICA DE MEDIADORES

Probablemente la información más relevante y más reciente con respecto a los mecanismos de interrelación entre la vía aérea superior e inferior se ha derivado de uno de los trabajos realizados por Braunstahl et al<sup>36</sup>. Estos investigadores estudiaron un grupo de pacientes con rinitis alérgica a quienes realizaron biopsias de la mucosa nasal y bronquial de forma previa y 24 horas después de practicar una provocación nasal con alérgeno. Encontraron que a las 24 horas de realizada la provocación, existía un aumento del número de eosinófilos, así como de la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1) en ambas mucosas. Estos datos sumados a que la provocación nasal con alérgeno induce eosinofilia y activación leu-

cocitaria en sangre periférica, han llevado a proponer que uno de los mecanismos primarios de la interrelación entre rinitis y asma sea la propagación sistémica de la inflamación desde la mucosa nasal a la bronquial. Además se ha visto que éste no es un fenómeno unidireccional, pues tal como se comentó previamente, Braunstahl et al<sup>40, 41</sup>, también han encontrado aumento de marcadores inflamatorios en la mucosa nasal tras realizar provocaciones bronquiales con alérgeno.

Finalmente, Magnusson et al<sup>48</sup>, practicaron biopsias de duodeno a 9 pacientes con alergia al polen de *Abedul* al final de la época estacional y repitieron el procedimiento 6 meses más tarde, encontrando que en la primera muestra existía un aumento significativo de eosinófilos con presencia de proteína básica mayor, y de células positivas para la inmunoglobulina E (IgE) con respecto a la segunda muestra, con lo cual proporcionan una evidencia importante de la interrelación que existe entre células inmunológicamente activas de la vía aérea y del intestino.

Todo lo anterior sugiere la existencia de una cascada inflamatoria alérgica que tiene su origen sobre una superficie mucosa, pero que tiende a propagarse sistémicamente (Figura 4).



**Figura 4.** Diseminación sistémica de la inflamación alérgica. El alérgeno entra en contacto con una superficie mucosa (en este caso la mucosa nasal), produciendo activación de diferentes células y mediadores que finalmente alcanzan otras superficies mucosas similares. IL-4: interleucina 4; IL-5: interleucina 5; GM-CSF: factor activador de colonias de granulocitos y monocitos; 1, 2, 3 y 4: mucosas conjuntival, nasal, nasosinusal y bronquial.

## Bibliografía

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens W, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (incollaboration with World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86): 8-160
2. Workshop Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Initiative World Health Organization WHO. Updated November 2006. <http://www.ginasthma.com/Updated> 2009.
3. Valero A, Ferrer M, Sastre J, Navarro AM, Monclús L, Martí-Guadano E, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120: 359-65.
4. Valero A, Munoz-Cano R. Comments on classification of allergic rhinitis according to the ARIA guidelines 2008. *J Int Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 324-6.
5. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC phase one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-43.
6. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004; 24: 758-64.
7. Navarro A, Colas C, Anton E, Conde J, Davila I, Dordal MT, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultation in Spain: Alergologica-2005. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009; 19 (Suppl 2): 7-13.
8. Dennis R, Caraballo L, Garcia E, Caballero A, Aristizabal G, Cordoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 568-74.
9. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 201-5.
10. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 301-4.

11. Navarro A, Valero A, Julia A, Quirce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergic clinic: ONEAIR study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 233-8.
12. Castillo JA, Mullol J. Comorbilidad de rinitis y asma en España. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 593-9.
13. Pereira C, Valero A, Loureiro C, Davila I, Martinez-Cocera C, Murio C, Rico P, Palomino R. Iberian study of aeroallergens sensitisation in allergic rhinitis. *Allerg Immunol.* 2006;38:186-194.
14. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994; 94: 895-901.
15. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15: 21-5.
16. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 419-25.
17. Bachert C, Vignola A, Gevaert P, Leynaert B, Van Cawenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis and asthma : one airway disease. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 19-43.
18. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 65-74.
19. Slay P, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008; 372: 1100-06.
20. Guilbert T, Morgan W, Zeiger R, Bacharier L, Boehmer S, Krawiec M. Atopic characteristic of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282-7.
21. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U, et al. Perennial allergen sensitisation early in life an chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763-70.
22. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 73-80.
23. Jennifer Altamura Namazy, MD and Ronald A. Simon, MD. Sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 542-50.
24. Valero AL. Valoración de la obstrucción nasal. En: Valero AL, Mullol J, editores. *Técnicas de exploración y diagnóstico nasal y sinusal.* Barcelona: MRA ediciones, 2003. p. 71-94.
25. Strohl KP, Decker MJ, Olson LG, Flak TA, Hoekje PL. The nasal response to exercise and exercise induced bronchoconstriction in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1988; 43: 890-5.



26. Shturman-Ellstein R, Zevallos RJ, Buckley JM, Souhrada JF. The beneficial effect of nasal breathing on exercise-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 65-73.
27. Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L, Jenkinson DM, Im J, Drake SD. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 732-7.
28. Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjermer L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to metacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 2086- 91.
29. Maiolo C, Fuso L, Todaro A, Anatra F, Boniello V, Basso S, et al. Prevalence of asthma and atopy in italian olympic athletes. *Int J Sports Med* 2004; 25: 139-44.
30. Gaba M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris N, Kosmas E, Fragakis S, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 663-9.
31. Bousquet J, Jacot W, Vignola A, Bachert C, Van Cawenberge P. Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways? *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 43-9.
32. Littell N, Carlisle C, Millman R, Braman S. Changes in airway resistance following nasal provocation. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 580-583.
33. Togias A. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 (part 2): S247-250.
34. McCusker C, Chicoine M, Hamid D, Mazer B. Site-specific sensitization in a murine model of allergic rhinitis: role of the upper airway in lower airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 891-8.
35. Braunstahl GJ, Overbeek SE, KleinJan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 469-76.
36. Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Meier C, Taeumer T, Buhl R. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 475-82.
37. Boulay ME, Boulet LP. Influence of natural exposure to pollen and domestic animals on airway responsiveness and inflammation in sensitized non-asthmatics subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 336-43.
38. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, KleinJan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: A comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 579-87.
39. Braunstahl GJ, KleinJan A, Overbeek SE, , Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 2051-7.

40. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, KleinJan A, McEuen AR, Walls AF, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am Respir Crit Care Med* 2001; 164: 858-65.
41. Serra-Battles J, Montserrat JM, Mullol J, Ballester E, Xaubet A, Picado C. Response of the nose to exercise in healthy subjects and in patients with rhinitis and asthma. *Thorax* 1994; 49: 128-32.
42. Valero A, Serrano C, Valera JL, Barberá A, Torrego A, Mullol J, Picado C. Nasal and bronchial response to exercise in patients with asthma and rhinitis: the role of nitric oxide. *Allergy* 2005; 60: 1126-31.
43. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 867– 75.
44. Nguyen LHP, Manoukian JJ, Sobol SE, Tewfik TL, Mazer BD, Schloss MD, et al. Similar allergic inflammation in the middle ear and the upper airway: Evidence linking otitis media with effusion to the united airways concept. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1110-5.
45. Togias A. Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1171-83.
46. Bardin P, VanHeerden B, Joubert J. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 82-8.
47. Magnusson J, Lin XP, Dahlman-Höglund A, Hanson L LA, Telemo E, Magnusson O, et al. Seasonal intestinal inflammation in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112: 45-50.