

Nuevas fronteras en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias



Manuel Alcántara Villar (coordinador)

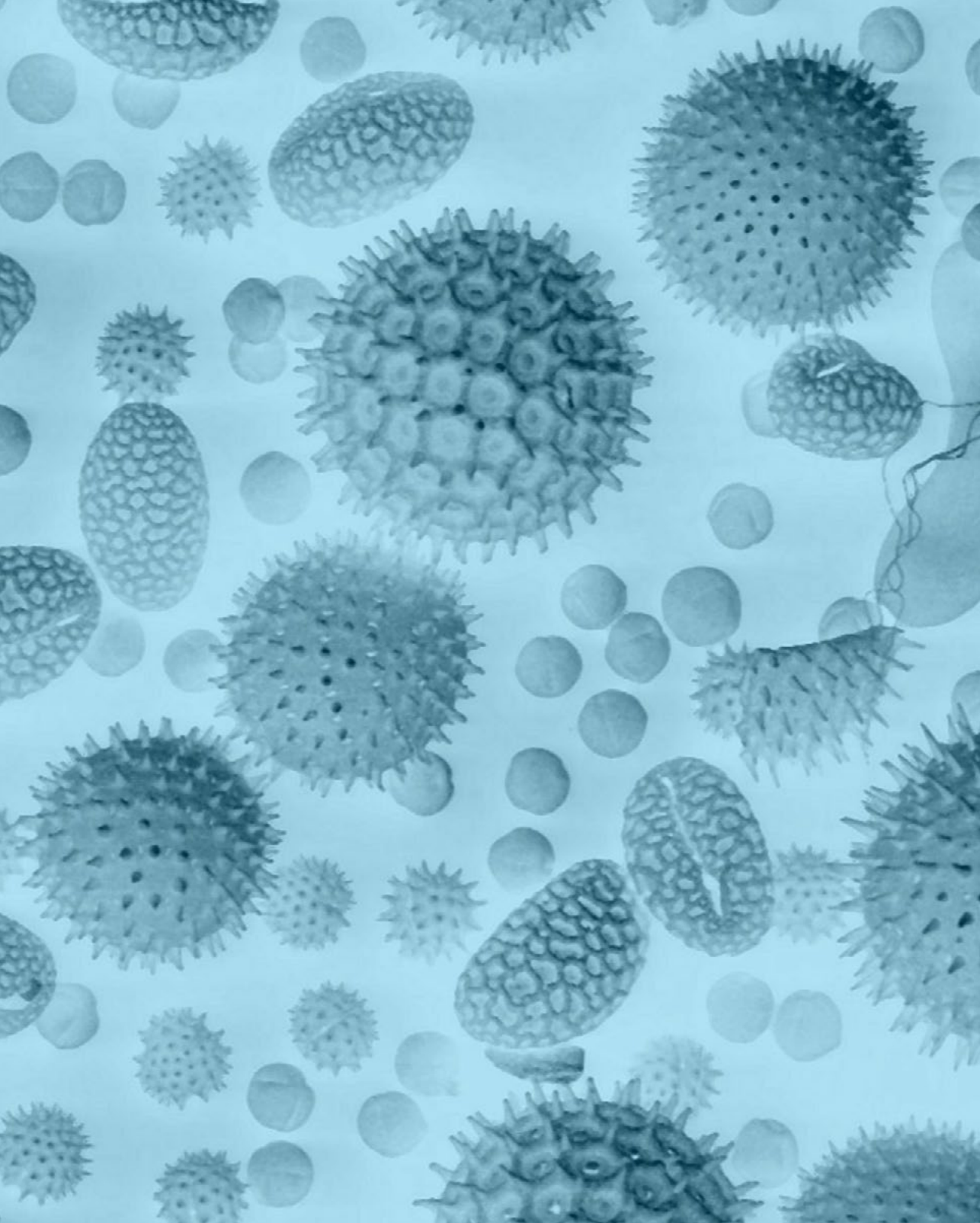


Capítulo 13

**Conexión entre la rinitis alérgica
y el asma bronquial: Una vía
respiratoria, una enfermedad**

Alfonso Miranda Páez

Unidad de Alergología Complejo
Hospitalario Carlos Haya de Málaga.



1. Introducción

Las vías respiratorias empiezan en los orificios nasales y terminan en los alveolos pulmonares; cada parte tiene sus características anatómicas y funcionales propias, pero no existen “fronteras” que separen cada uno de los diversos tramos de la vía aérea. Son múltiples los puntos de conexión existentes entre rinitis y asma bronquial, y así ha sido entendido en los foros de expertos en ambas enfermedades (Academias de Alergia y Asma Europeas y americana-EAACI,AAAAI y la OMS), con la publicación del documento ARIA (“Allergic rhinitis and its impact on Asthma”-La rinitis alérgica y su impacto sobre el Asma), que considera que la rinitis y el asma son una misma enfermedad consecuencia de la inflamación alérgica, mediada por la IgE, que clínicamente se manifiestan de forma diferente, en distintas localizaciones de la vía respiratoria, manejando ya el concepto de “una vía respiratoria única” ^(1,2).

En niños con asma, las crisis asmáticas son más frecuentes entre aquellos afectados también de rinitis alérgica (RA), con el consiguiente incremento de absentismo escolar ⁽⁹⁾.

Como vamos ir viendo a lo largo de este capítulo los acontecimientos fisiopatológicos acaecidos en la mucosa nasal tienen repercusión en el árbol traqueobronquial, vía aérea inferior.

2. Comorbilidades frecuentes de la rinitis alérgica

La RA muy frecuentemente coexiste con otras patologías alérgicas (Figura 1), como Asma Bronquial (AB), Dermatitis Atópica, Alergia Alimentos y otras como Otitis serosa media, o Hipertrofia de adenoides, que no lo son. Así en un estudio realizado en España, multicéntrico, en 1275 niños, la conjuntivitis (53,6%) y el asma (49,5%) eran las comorbilidades más frecuentes ⁽³⁾; en este estudio se aprecia que la rinitis con relativa frecuencia se acompaña de casi todas las patologías alergológicas, pero la asociación RA y Asma tiene una notoria significación estadística, sobretodo en el caso de RA persistente.

Esto contribuye a soportar la noción de enfermedad sistémica, al referirnos RA y Asma

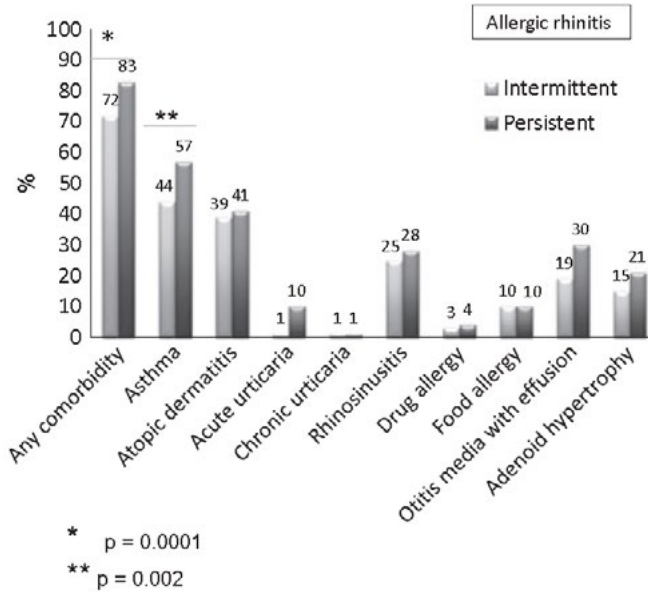


Figura 1. Comorbilidades frecuentes asociada a la RA; la persistente se asocia más frecuentemente que la intermitente a cualquier comorbilidad, así mismo con mayor frecuencia, con el asma.

3. Nexos de unión entre rinitis alérgica y asma

Si la prevalencia de AB en pacientes con RA es elevada, al contrario lo es aún más, pues más del 80% de los pacientes asmáticos, tienen rinitis, siendo mucho más frecuente el AB en la población afectada de RA que la general⁽⁴⁾.

La RA es un factor de riesgo para desarrollar asma; en el caso de la población pediátrica, este riesgo es tres veces mayor que en población normal, y en el de los adultos, hasta cinco veces más⁽²⁾. De hecho uno de cada tres pacientes con RA tiene hiperreactividad bronquial, incluso curva Flujo/volumen con morfología obstructiva aunque los parámetros ventilatorios (Capacidad vital forzada, Flujo espiratorio en un segundo, y flujo mesoespiratorio) sean normales.

El desarrollo embriológico de las vías aéreas superior e inferior es similar, desde la primeras semanas de gestación y continuando durante años después del nacimiento. Histológicamente el epitelio pseudoestratificado columnar con células globulosas lo podemos encontrar tanto en vía aéreas superiores como inferiores ⁽⁵⁾.

A grandes rasgos las células del sistema inmunológico de pacientes con asma o rinitis, se comportan de manera similar, produciendo el mismo patrón de citoquinas al contacto con alérgeno, es decir más IL4 y menos INF γ , si lo comparamos con células de pacientes controles no alérgicos (Figura 2).

La asociación entre rinitis y asma está bien documentada, y la secuencia temporal de estos dos procesos. La RA antes de los 5 años de edad parece ser un claro predictor para el desarrollo de sibilancias en los años posteriores, algo más de tres veces por encima de aquellos preescolares no afectados de rinitis.⁽⁶⁾

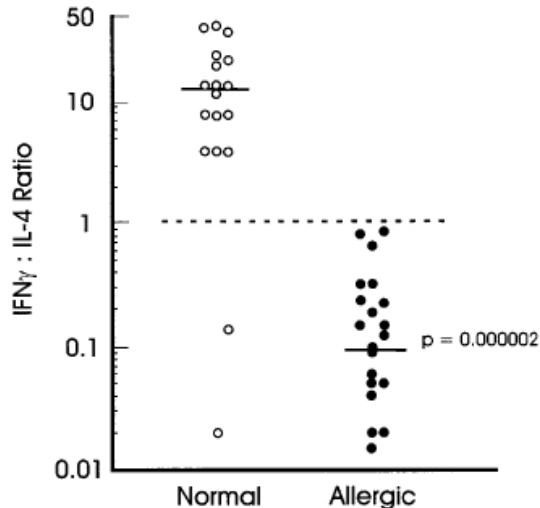


Figura 2. PBMC (Células mononucleares de sangre periférica), de paciente alérgicos gramíneas en cultivo polen de gramíneas, reaccionan de manera igual produciendo significativamente menos INF- γ y mas IL4 que PBMC de controles sanos, con una relación INF- γ :IL4 bastante menos

Así en un gran estudio llevado a cabo en Australia (con la participación de Abramson MJ), con 5478 niños, durante un seguimiento de más de 30 años, se observó que los niños con RA tienen entre 2 y 7 veces mayor riesgo de tener asma en preadolescencia, adolescencia y edad adulta, y una mayor probabilidad de que el asma persista en aquellos que ya la padecían en la infancia; y era más frecuentes la aparición del asma entre 7 y 12 años, hasta 7 veces más, hasta 4,3 más entre los 12 y 20 años, y hasta 2,1 más entre los 20 y 44 años de edad ⁽⁷⁾.

Otra evidencia clara sobre la relación íntima entre RA y AB es el hecho demostrado de que el tratamiento IA en la RA previene la aparición de asma; en estudio que incluyó a una cohorte de 118.754 pacientes con RA no afectados de asma, ni tratados hasta ese momento con IA, y se estandarizó en dos grupos, uno a tratar con IA y otro no : tras un seguimiento de entre 4 y 6 años, se detectó más pacientes con asma en el grupo no tratado con IA; el análisis de regresión indicó que el riesgo de padecer asma fue significativamente menor en los no tratados (RR 0,6; 95% CI 0,42-0,84; p=0.003); el efecto terapéutico era mejor en tratamientos de tres años de duración y con IA de administración subcutánea ⁽⁸⁾.

4. Relación fisiopatológica entre las vías respiratorias altas y bajas

Cuando a pacientes afectados de RA, no asmáticos, se les realiza un test de provocación nasal alérgico (TPN), se van a producir una serie de cambios inflamatorios en la mucosa nasal, en las horas siguientes pero, también se producen cambios en ese sentido en la mucosa bronquial; tanto una enfermedad como otra, son procesos inflamatorios, donde el eosinófilo es una células efectoras de mayor importancia, y en la migración de este a las vías respiratorias, las moléculas de adhesión juegan un papel fundamental; una buena manera de investigar todo esto es hacer un test de provocación nasal (TPN) en pacientes con rinitis primaveral, no asmáticos, fuera de la estación polínica, y realizar biopsia de mucosa nasal y bronquial, antes de TPN y a las 24 horas de hacerlo, aprecia un aumento significativo de eosinófilos y de moléculas de adhesión (ICAM-1 -intercelular adhesión molecules- E-Selectina y VCAM-Vascular intercelular adhesión molecules), y esto demuestra que la inflamación provocada el vía aérea alta es generalizada a todas la vías respiratorias ⁽¹⁰⁾.

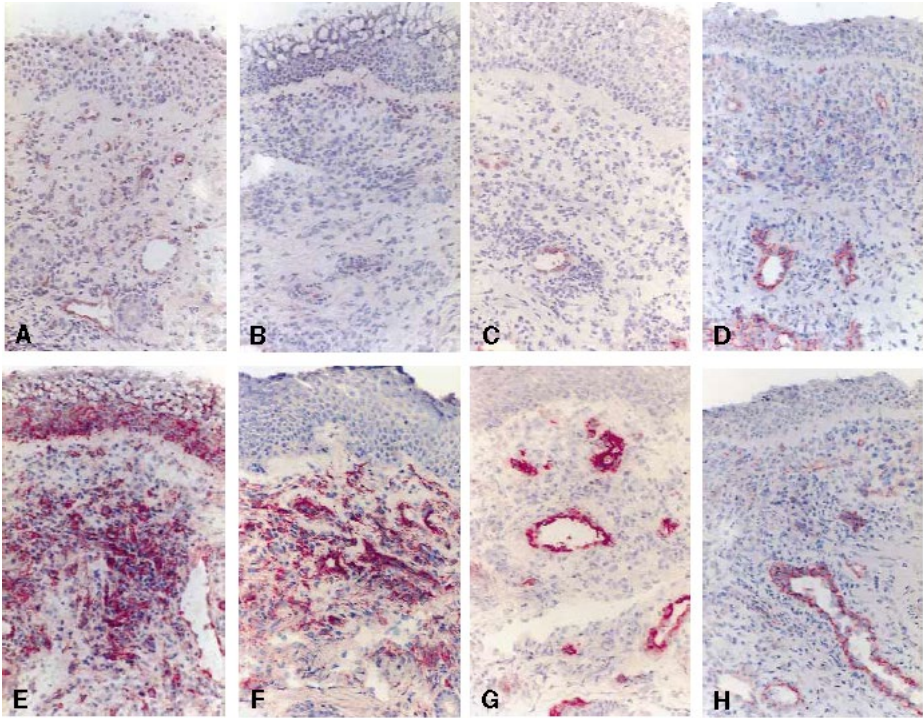


Figura 3. Biopsia de mucosa nasal de paciente con RA antes y después de TPN. Tinción inmunohimica para ICAM-1(A y E), VCAM-1 (B y F), e-Selectina (C y G) y CD-31 (D y H).

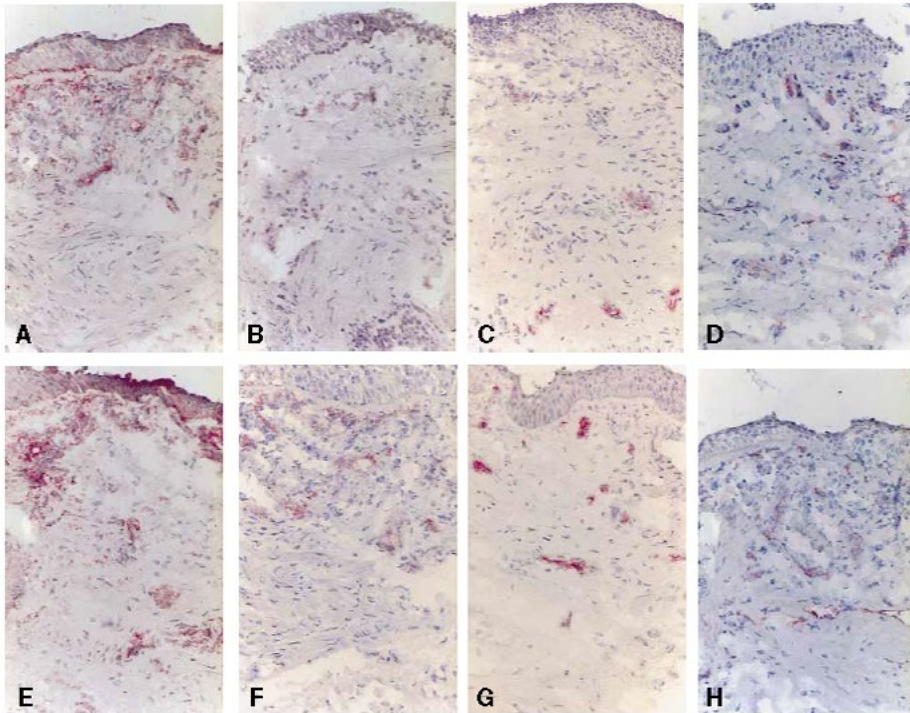


Figura 4. Biopsia de mucosa bronquial de paciente con RA antes y después de TPN. Tinción inmunohimica para ICAM-1(A y E), VCAM-1 (B y F), e-Selectina (C y G) y CD-31-endoletilo humano- (D y H).

Con TPN en pacientes con rinitis por ácaros del polvo domestico, se produce también un significativo incremento de inflamación en árbol respiraría, detectado por aumento de eosinófilo y otros marcadores inflamatorios, como ECP (proteína catiónica del eosinófilo) y leucotrienos, en esputo. ⁽¹²⁾

Tanto adenosina como AMP (adenosin monofosfato) inducen broncoconstricción en los asmáticos, probablemente a través de degranulación de mastocitos; pero si se hace un test de Hiperreactividad bronquial con AMP en pacientes con rinitis sin asma, en más de un tercio se produce broncoespasmo, mientras que en sujetos sanos no ⁽¹¹⁾.

En un estudio llevado a cabo en Italia en 1469 niños con RA sin asma, haciendo pruebas de función respiratorias y test de broncodilatación se pudo observar en el 62,9% de ellos el test fue positivo, concluyendo que casi dos tercios de los pacientes afectados de RA tienen riesgo de convertirse en asmáticos. ⁽¹³⁾

Otra muestra de la íntima relación existente entre rinitis y asma, es el hecho de que en pacientes afectados de ambas patologías, el tratamiento inhalado de corticosteroides (CSI) mejora también parámetros espirométricos; en un meta-análisis de 18 ensayos clínicos de pacientes con RA y AB, que el tratamiento con CSI, mejora las pruebas funcionales, en comparación con placebo. ⁽¹⁴⁾

5. Consideraciones finales

La RA y el asma no son entidades totalmente independientes, existen interrelaciones anatómicas, epidemiológicas, fisiopatológicas y terapéuticas, tan importantes como para considerar una vía aérea única, una enfermedad alérgica de la vía aérea única.

La comorbilidad entre ambas enfermedades es muy alta. La rinitis es un importante factor de riesgo para padecer asma; casi el 80% de los asmáticos padecen rinitis y casi la mitad de los que tienen rinitis, padecen asma. El tratamiento eficaz en la RA tiene un impacto positivo en el asma. El tratamiento inmunoterápico con aeroalérgenos en la rinitis previene el desarrollo de asma.

Debe existir una “globalización” desde el punto de vista terapéutico en ambos procesos patológicos.

6. Bibliografía.

- 1) BOUSQUET J, VAN CAUWENBERGE P, KHALTAEV N et al. (2001), «Aria Workshop Group. Worl Health Organization. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma», *J Allergy Clin Immunol* 108:(suppl.), pp 147-334.
- 2) BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ A, et al. (2008), «Allergy Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA)», *Allergy* 63 (suppl), pp 8-160.
- 3) IBAÑEZ MD, VALERO A, CUVILLOS A, et al. (2013), «Analysis of comorbidities and therapeutic approach for allergic rhinitis in a pediatric population in Spain», *Pediatr Allergy Immunol* 24, pp. 678–684.
- 4) NAVARRO A, VALERO A, JULIÁ B, QUIRCE S, et al. (2008), «Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR study», *J Investig Allergol Clin immunol* 18, pp. 233-38.
- 5) SIMONS E. (1999), «Allergic rhinobronchitis: The asthma–allergic rhinitis link », *J Allergy Clin Immunol* 104, pp. 534-40.
- 6) BURGESS J, WALTERS H, BYRNES G, et al. (2007), « Childhood allergic rhinitis Predictcts asthma incidence and persistence to middle age: A longitudinal study», *J Allergy Clin immunol* 120, pp. 863-9.
- 7) SCHMITT J, SCHWARZ K, STADLER E, et al. (2015), « Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort», *J Allergy Clin Immunol* 136(6), pp. 1511-6
- 8) ROCHAT M, ILLI S, EGE M, et al. (2010), «Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children», *J Allergy Clin Immunol* 126, pp. 1170-5.
- 9) DELIU M, BELGRAVE D, SIMPSOM A, et al (2014), «Impact of rhinitis on asthma severity in school-age children », *Allergy* 69, pp. 1515-21.
- 10) BRAUNSTAHL G, OVERBEEK S, KLEINJAN A, et al. (2001), «Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways », *J Allergy Clin Immunol* 107, pp. 469-76

- 11) PRIETO L, GUTIERREZ V, LIÑANA J, et al. (2001), «Bronchoconstriction induced by inhaled adenosine 5'-monophosphate in subjects with allergic rhinitis», *Eur Respir J* 17, pp. 64-70
- 12) INAL A, KENDIRLI S, YILMAZ M, et al. (2008), «Indices of lower airway inflammation in children monosensitized to house dust mite after nasal allergen challenge», *Allergy* 63, pp. 1345-1351.
- 13) CIPRNADI G, SIGNORI A, TOSCA A, et al. (2011), «Bronchodilatation test in patients with allergic rhinitis », *Allergy* 66, pp. 694-8.
- 14) LOHIA S, SCHLOSSER J, SOLER Z. (2013), «Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis», *Allergy* 68, pp. 569-579.