

Revisión

La enfermedad alérgica respiratoria como unidad nosológica

F. ÁLVAREZ BERCIANO¹, F. ÁLVAREZ CARO²

¹Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés. ²Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

RESUMEN

Existe evidencia epidemiológica creciente de la relación entre las vías aéreas altas y bajas en la rinitis y el asma, sugiriendo que ambas ocurren como condiciones comórbidas en muchos pacientes. La rinitis está presente en la mayoría de los pacientes con asma y algunos pacientes con rinitis tienen asma concomitante. Además, la rinitis con frecuencia precede a la aparición clínica de asma y su presencia multiplica por tres el riesgo de desarrollar asma.

Existen también razones anatómicas, fisiológicas e inmunopatológicas para considerar ambos procesos como manifestaciones distintas de la misma enfermedad respiratoria, más que dos enfermedades diferentes.

Desde el punto de vista terapéutico, el hecho de que el tratamiento de una de las entidades origine con frecuencia efectos beneficiosos sobre la otra proporciona evidencia adicional del nexo rinitis-asma.

Aunque se han propuesto diversos mecanismos para explicar la relación entre la inflamación alérgica de las vías aéreas altas y bajas, los mecanismos patofisiológicos subyacentes del nexo rinitis-asma no son completamente conocidos.

Palabras clave: asma; rinitis; alergia.

ABSTRACT

There is a growing epidemiological evidence of relation between upper and lower airways in rhinitis and asthma, suggesting that both entities occur as co-morbid conditions in most patients. Rhinitis is present in the majority of patients with asthma and some patients with rhinitis have concomitant asthma. Furthermore, rhinitis often precedes the onset of clinical asthma and its presence increases the risk for developing asthma by up to 3-fold.

There are also anatomical, physiological and immunopathological reasons to consider both entities as distinct manifestations of the same airway disease rather than two different diseases.

From the therapeutical point of view, additional support for the rhinitis-asthma link is provided by the fact that treatment of either condition may result in improvement of the other.

Although several mechanisms have been proposed to explain the relation between the allergic inflammation of upper and lower airways, the precise pathophysiological mechanisms underlying the link rhinitis-asthma are not completely understood.

Key words: asthma; rhinitis; allergy.

Correspondencia: Francisco Álvarez Berciano. Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. C/Camino de Heros, 4. 33400 Avilés (Asturias)
Correo electrónico: faberciano@yahoo.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

INTRODUCCIÓN

Los procesos alérgicos, con independencia de su expresión clínica, se sustentan siempre sobre un proceso inmunológico. Desde ese punto de vista, se puede considerar la sensibilización alérgica como un proceso global que puede afectar a cualquier órgano de la economía, puesto que la reacción inmunológica se origina en el torrente sanguíneo con independencia del lugar donde se produzcan los síntomas o del lugar de penetración del alérgeno. Por tanto, una vez que se origina la sensibilización frente a un determinado alérgeno, cualquier órgano responderá de manera anormal frente al mismo si concurren las condiciones adecuadas para ello.

No obstante, las manifestaciones clínicas de la alergia se expresarán de forma preferente en determinados órganos de choque, como consecuencia del más fácil acceso del agente sensibilizante a los mismos.

Sin embargo, cualquier órgano de la economía puede responder frente a cualquier alérgeno. Así, puede producirse patología cutánea por neuroalérgenos (urticaria de contacto o dermatitis atópica por ácaros), patología respiratoria por trofoalérgenos, (broncoespasmo en lactantes sensibilizados a proteínas de huevo o leche de vaca), patología sistémica por neuroalérgenos (reacciones anafilácticas por la ingesta de alimentos contaminados por ácaros o por inmunoterapia) o patología sistémica por trofoalérgenos (reacciones anafilácticas por ingesta de alimentos en pacientes sensibilizados a los mismos).

A pesar de este concepto unitario de enfermedad alérgica, paradójicamente se observa que, en la práctica clínica habitual, la alergia se diagnostica, se maneja y se trata de manera parcelar, probablemente debido al concepto organicista de la enfermedad: la urticaria y la dermatitis atópica, por el dermatólogo, los trastornos digestivos alérgicos, por el gastroenterólogo, el asma, por el neumólogo, la rinitis, por el especialista ORL y la conjuntivitis alérgica, por el oftalmólogo.

Sin embargo, donde más evidente resulta este concepto unitario de enfermedad alérgica es precisamente en el caso de la alergia respiratoria, donde con mucha frecuencia se da además la situación paradójica de que una misma enfermedad es diagnosticada y tratada por 3 ó 4 especialistas diferentes: ORL, neumólogo y alergólogo.

Pues bien, aquí la paradoja resulta aún mayor porque, en definitiva, se trata del mismo órgano, que es la vía aérea.

La división tradicional entre vías aéreas altas y bajas, establecido por el límite anatómico de las cuerdas vocales, ha hecho que la rinitis y el asma alérgicos hayan sido consideradas como dos entidades separadas tratadas, respectivamente, por ORLs y neumólogos, cuando la evidencia creciente apunta a que se trata de la misma vía aérea y, por tanto, de la misma entidad.

Efectivamente, en el curso de los últimos años se han aportado suficientes evidencias experimentales para abandonar esta dicotomía arbitraria y aceptar que la rinitis (o rinoconjuntivitis alérgica) y el asma representan expresión de la misma sensibilización alérgica.

Aunque la relación entre la rinitis alérgica y el asma se conoce desde hace más de un siglo, no ha sido hasta los 5 ó 10 últimos años en que ha sido estudiada con más profundidad, culminando con la publicación del ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), reciente documento de posición de la OMS⁽¹⁾ basado en una extensa revisión bibliográfica sobre el tema que ha afianzado definitivamente el concepto unitario de “una misma vía aérea, una misma enfermedad”, enfatizando así la importancia de una aproximación global en la rinitis alérgica y el asma.

Las razones o “evidencias” para considerar ambos cuadros como una misma entidad con expresión clínica diferente son muy diversas:

- *Epidemiológicas:*
 - La rinitis alérgica y el asma generalmente coexisten en los mismos pacientes.
 - La rinitis alérgica representa un factor de riesgo para el desarrollo de asma.
- *Anatómicas:*
 - Las vías aéreas altas y bajas presentan el mismo tipo de revestimiento epitelial, que es epitelio ciliado columnar.
 - La nariz y los bronquios presentan reflejos neurales similares.
- *Fisiológicas:*
 - Muchos pacientes con rinitis alérgica presentan hiperreactividad bronquial (HRB).
 - Algunos pacientes con rinitis alérgica sin asma presentan alteraciones de la función pulmonar.
- *Inmunopatológicas:*
 - En una importante proporción de pacientes con rinitis alérgica pueden identificarse alteraciones inflamatorias bronquiales similares a las encontradas en el asma.

- *Terapéuticas:*
 - El tratamiento de la rinitis alérgica reduce la severidad del asma.
- Se revisarán a continuación cada una de estas evidencias.

COEXISTENCIA DE ASMA Y RINITIS ALÉRGICA

Los resultados de los estudios publicados en los últimos años ponen de manifiesto que la rinitis alérgica y el asma coexisten muchas veces como condiciones comórbidas en el mismo paciente.

Diversos estudios epidemiológicos han detectado la presencia de rinitis alérgica en el 30-50% de los asmáticos, mientras que esto mismo sólo ocurre en el 15-20% de la población general⁽²⁻⁴⁾. No obstante, los resultados de los estudios epidemiológicos probablemente son muy inexactos y deben interpretarse con precaución pues, a pesar del gran tamaño de las muestras, el diagnóstico de asma y rinitis se establece exclusivamente mediante la cumplimentación de un cuestionario, con la inexactitud que ello conlleva.

Más fiables son los resultados de los estudios clínicos, que aportan una información más real basada en diagnósticos clínicos, aun careciendo de los tamaños de muestra de los estudios epidemiológicos. Según este tipo de estudios, la prevalencia de rinitis alérgica en asmáticos es del 90% para los individuos con asma alérgica y del 75% para los afectados de asma no alérgica o asma intrínseca⁽⁵⁻⁸⁾. Estos mismos estudios señalan que el asma está presente en el 20-50% de los pacientes con rinitis alérgica.

Por tanto, puede afirmarse que la rinitis está presente en la mayoría de los pacientes con asma, y que una minoría significativa de los pacientes con rinitis tiene asma.

RINITIS ALÉRGICA COMO FACTOR DE RIESGO DE DESARROLLO DE ASMA

La prevalencia de enfermedades alérgicas en los países occidentales se ha duplicado en las últimas dos décadas, de modo que la prevalencia actual de asma es del 15% de la población. Por su parte, la prevalencia de rinitis alérgica sigue muy de cerca de la de asma, pero es aproximadamente 3 veces mayor^(8,9).

Además, la mayoría de los estudios publicados coinciden en señalar que la presencia de rinitis alérgica representa un factor de riesgo para el desarrollo de asma, de modo que el porcentaje de pacientes con rinitis alérgica que desarrollan asma oscila entre el 10 y el 46% según los diversos estudios prospectivos⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Dichos estudios concluyen que los pacientes con rinitis alérgica tienen un riesgo aproximadamente tres veces mayor de desarrollar asma que los controles sanos⁽⁹⁻¹⁴⁾. Este riesgo se ha constatado igualmente entre los individuos no atópicos con rinitis⁽⁴⁾, lo que refuerza la hipótesis de que el riesgo de desarrollo de asma en los pacientes con rinitis es independiente de la atopia.

CONDICIONAMIENTOS ANATOMOFISIOLÓGICOS SIMILARES ENTRE LA NARIZ Y LOS BRONQUIOS

La nariz y los bronquios son órganos estrechamente relacionados, tanto desde el punto de vista anatómico, como fisiológico. Ambos están revestidos por el mismo tipo de epitelio ciliado columnar y están conectadas por vía neural colinérgica a través del denominado reflejo nasobronquial. La existencia de dicha conexión ha sido puesta de manifiesto por diversos investigadores al demostrar que estímulos nasales, como la exposición al aire frío, humedad o irritantes diversos, originan un aumento de las resistencias pulmonares que puede ser prevenida mediante anticolinérgicos^(15,16).

HIPERRESPUESTA BRONQUIAL (HRB) EN PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA

Muchos pacientes con rinitis alérgica presentan HRB inespecífica frente a agonistas broncoconstrictores directos, como histamina o metacolina.

La prevalencia de HRB en pacientes con rinitis alérgica es variable, del 16 al 84%, siendo estas diferencias probablemente imputables a criterios metodológicos y de selección de pacientes⁽¹⁷⁻²²⁾. No obstante y, de acuerdo con la mayoría de los estudios, puede afirmarse que aproximadamente un tercio de los sujetos con rinitis alérgica sin asma presentan HRB inespecífica. Este hecho es especialmente evidente en la rinitis alérgica durante la estación polínica^(23,24).

Existen, sin embargo, grandes diferencias entre la HRB de los pacientes con asma y los pacientes con rinitis que

no son explicadas por el tipo de alérgeno o por el grado de sensibilización⁽²⁵⁾, siendo más intensa en el asma que en la rinitis, de modo que los pacientes con rinitis alérgica presentan un grado de HRB intermedio entre el observado en población sana y población asmática.

Esta alta incidencia de aumento de las respuestas bronquiales inespecíficas en sujetos con rinitis alérgica sin asma ha llevado a algunos investigadores a sugerir que la HRB representaría una fase intermedia entre la alergia nasal aislada y el asma clínica y que sería precisamente la rinitis alérgica con HRB demostrada la que presentaría un mayor riesgo de desarrollo de asma. No obstante, se necesitan ulteriores estudios prospectivos que confirmen esta hipótesis.

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA

Los resultados de diversos estudios sugieren que hasta un 30% de pacientes con rinitis alérgica sin asma presentan alteraciones de la función pulmonar, aunque éstas no alcanzan la intensidad suficiente como para traducirse en síntomas evidentes de asma. Dichas alteraciones, que incluyen disminución de la *compliance* dinámica⁽²⁶⁾, aumento de resistencia de vías aéreas⁽²⁷⁾ o variabilidad circadiana del FEM^(28,29), han sido constatadas fundamentalmente en pacientes con rinitis alérgica estacional durante los períodos de exposición polínica, normalizándose durante la ausencia de exposición alérgica.

INFLAMACIÓN BRONQUIAL EN PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA

La existencia de alteraciones inflamatorias bronquiales en individuos con rinitis alérgica sin asma ha sido puesta de manifiesto por diversos autores.

Como marcadores de inflamación bronquial en rinitis alérgica sin asma, se han hallado concentraciones elevadas de histamina y aumento del número de mastocitos mediante técnicas de lavado broncoalveolar⁽³⁰⁾, así como aumento del número de eosinófilos en esputo bronquial inducido⁽³¹⁾. Mediante biopsia bronquial se ha encontrado engrosamiento de la membrana basal⁽³²⁾, infiltración eosinofílica⁽³³⁾ y aumento de la expresión de interleukina 5⁽³⁴⁾. Los parámetros de inflamación bronquial en sujetos afectados de rinitis alérgica sin asma

son más evidentes durante la exposición alérgica natural o tras la provocación bronquial específica con alérgenos^(35,36), lo que sugiere que su sistema bronquial parece igualmente condicionado para producir respuestas inflamatorias IgE mediadas aunque el asma no sea clínicamente evidente.

Evidencias adicionales de la existencia de alteraciones inflamatorias bronquiales en individuos con rinitis alérgica sin asma son proporcionadas por el hallazgo de concentraciones elevadas de óxido nítrico (NO) en aire exhalado como marcador de inflamación bronquial⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Además, las alteraciones inflamatorias bronquiales son más evidentes en los pacientes con rinitis alérgica con HRB que en los rinitis alérgicos sin HRB y que en los controles sanos⁽⁴¹⁾. Ello vendría a reforzar la hipótesis de que la causa de la HRB en pacientes con rinitis alérgica sin asma sería la presencia de alteraciones inflamatorias en la pared bronquial y que sería precisamente la rinitis alérgica con HRB la que presentaría un mayor riesgo de desarrollo futuro de asma.

Por tanto, puede concluirse que la mayoría de los estudios encuentran alteraciones inflamatorias bronquiales en los sujetos con rinitis alérgica sin asma, en especial en los que presentan HRB, aunque de menor intensidad que las detectadas en los asmáticos.

Esta relación entre la inflamación nasal y la bronquial es, además, bidireccional, de modo que la provocación bronquial con alérgenos induce respuestas inflamatorias en la mucosa nasal de los pacientes con rinitis alérgica⁽⁴²⁾, y viceversa, la provocación nasal induce respuestas inflamatorias bronquiales^(43,44). Por tanto, la respuesta inflamatoria de las vías aéreas es generalizada, con independencia de dónde tenga lugar la provocación alérgica.

EL TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA REDUCE LA SEVERIDAD DEL ASMA

Se sabe que la presencia de rinitis alérgica concomitante en pacientes asmáticos se suele asociar con manifestaciones más severas del asma con una mayor frecuencia de crisis agudas y de visitas a los servicios de urgencia⁽⁴⁵⁾.

Existen, por otra parte, diversos estudios que han demostrado de forma concluyente que el tratamiento de la rinitis alérgica en pacientes asmáticos disminuye la frecuencia y la severidad de las exacerbaciones de asma⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.

Por el contrario, poco se conoce acerca del beneficio que sobre la rinitis alérgica pudiera tener el mejor control del

asma, aunque existe algún estudio que apunta a favor de esa posibilidad, al demostrar que el tratamiento con antiinflamatorios inhalados (evitando el depósito del fármaco a nivel nasal) mejora los síntomas riniticos así como las eosinofiliyas nasal y sistémica⁽⁵⁰⁾.

De todo ello, se deduce la existencia de un nexo de unión entre la rinitis alérgica y el asma, aunque todavía no se han establecido completamente los mecanismos fisiopatológicos que expliquen la interacción entre la nariz y los bronquios.

Han sido propuestos diversos mecanismos posibles de conexión entre las vías aéreas altas y bajas, tanto mecanismos indirectos, como la anulación de las funciones fisiológicas de la nariz, como mecanismos directos, que incluyen el reflejo nasobronquial, el goteo postnasal de células inflamatorias y/o mediadores desde la nariz a los bronquios y, finalmente, la inducción sistémica de células inflamatorias y/o mediadores.

Mecanismos indirectos: anulación de las funciones fisiológicas de la nariz

Parece razonable aceptar que la pérdida de las funciones fisiológicas de la nariz que acontece en la rinitis alérgica pueda causar efectos adversos sobre las vías aéreas bajas. La nariz cumple, entre otras funciones, la de calentamiento, filtración y humidificación del aire inspirado, de modo que la anulación parcial del filtro nasal que acontece en la rinitis alérgica va a tener una influencia desfavorable sobre el asma.

En estas circunstancias, el aire frío, no calentado, no humidificado convenientemente y no filtrado, va a constituir un estímulo que, a través de mecanismos irritativos, va a inducir hiperrrespuesta bronquial y broncoconstricción⁽¹⁶⁾.

Mecanismos directos: neurales (reflejo nasobronquial)

Uno de los primeros estudios que estableció la existencia de un reflejo nasobronquial de conexión entre la nariz y los bronquios fue el de Kaufmann y Wright⁽⁵¹⁾ al demostrar que la instilación nasal de partículas irritantes, como sílice, causaba un aumento inmediato de la resistencia de las vías aéreas inferiores.

Otros autores⁽⁵²⁾ confirmaron la existencia de dicha conexión neural mediante estímulo nasal con aire seco y frío al objetivar los mismos efectos de incremento de la resistencia de las vías aéreas inferiores, los cuales podían ser evitados mediante instilación tópica nasal de anestésico o mediante

la inhalación de un agente anticolinérgico, como el bromuro de ipratropio.

Existen, además, algunos estudios^(53,54) que demuestran que, tanto los pacientes con rinitis y asma como los afectos sólo de rinitis responden con obstrucción de las vías aéreas inferiores tras prueba de provocación nasal con histamina o con alérgeno, aunque parece existir un alto grado de heterogeneidad en las respuestas pulmonares frente a la estimulación nasal.

Parece claramente demostrada la existencia de un reflejo central denominado "reflejo nasobronquial", que se inicia en las terminaciones sensitivas de las mucosas nasal y faríngea, alcanzando el SNC a través del trigémino y cuya vía eferente sería el nervio vago o sistema colinérgico hasta alcanzar las vías aéreas inferiores induciendo broncoconstricción. Es decir, sería el mismo tipo de reflejo que experimentamos cuando nos ahogamos comiendo una galleta.

La existencia de este reflejo podría explicar, por sí misma, no sólo la aparición de HRB en sujetos con rinitis, sino también la influencia desfavorable sobre el asma de los procesos rinosinuales, sin necesidad de que las células inflamatorias alcancen las vías aéreas inferiores.

Mecanismos directos: drenaje de células inflamatorias y/o mediadores de la nariz a los bronquios

El drenaje y aspiración de las secreciones nasales ricas en células inflamatorias y mediadores podría considerarse un mecanismo de conexión entre las vías aérea nasal y la bronquial. No obstante, parece bastante improbable que las secreciones nasales puedan alcanzar las vías aéreas intratorácicas en cantidad suficiente como para alterar su fisiología de manera apreciable, tal como demuestran algunos estudios que no han podido detectar aspiración de material radiomarcado en pacientes con rinitis alérgica y asma mediante aplicación de radionúclido en mucosas nasal y sinusal⁽⁵⁵⁾.

Por tanto, el goteo postnasal de material inflamatorio no parece probable que juegue ningún papel relevante, aunque pudieran ser necesarios más estudios al respecto⁽⁵⁶⁾.

Mecanismos directos: inducción sistémica de células inflamatorias y mediadores

Sin duda, el factor de conexión más importante en la relación rinitis/asma es la inducción sistémica de mediadores y/o células inflamatorias, lo mismo que también lo es como nexo de unión entre las diversas localizaciones posibles de la patología alérgica.

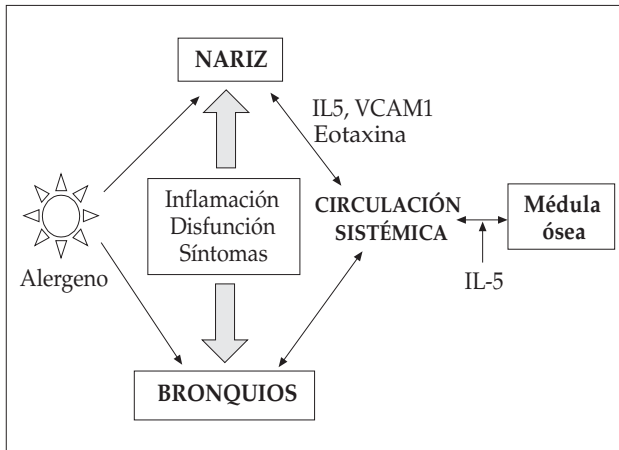


Figura 1. Importancia de la médula ósea y de la circulación sistémica en la inflamación nasobronquial.

La rinitis alérgica y el asma, al igual que otros cuadros alérgicos, se caracterizan por un proceso inflamatorio similar en el que los eosinófilos, los mastocitos y los linfocitos TH2 son las principales células efectoras.

Los eosinófilos se consideran como las células protagonistas más importantes tanto en la rinitis alérgica como en el asma. Es más, se detecta inflamación eosinofílica en las vías aéreas bajas de sujetos con rinitis alérgica sin asma y en la mucosa nasal de asmáticos sin síntomas de rinitis^(57,58).

La respuesta primaria frente al estímulo alérgico tiene lugar en el órgano de choque y es generalmente más severa en pacientes con rinitis alérgica y asma que en los pacientes con sólo rinitis⁽⁵⁹⁾. La respuesta primaria es inicialmente local, pero siempre seguida de una reacción más generalizada, que incluye síntomas tanto nasales como pulmonares, disminución del funcionalismo de las vías aéreas e infiltrado inflamatorio dominado por eosinófilos, mastocitos y linfocitos TH2, tanto en las vías aéreas altas, como en las bajas^(42,43). Además, se produce un aumento de eosinófilos en sangre y de los niveles séricos de IL-5, mientras que los niveles de proteína catiónica eosinófila se elevan sólo localmente y no de forma sistémica, lo que indica que los eosinófilos son activados en la mucosa de las vías aéreas^(42,43,59).

La migración de los eosinófilos desde la sangre a los tejidos se facilita por las moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina y eotaxina), las cuales se ha demostrado que aumentan tras la provocación nasal con alérgeno tanto en mucosa nasal como bronquial⁽⁴³⁾.

Es más, estudios experimentales realizados en modelos murinos^(60,61) proporcionan evidencias que apoyan el papel de la circulación sistémica, no sólo en la conexión entre las vías aéreas altas y bajas, sino también en el concepto de alergia como enfermedad global. En efecto, ha sido demostrado que la estimulación con alérgeno aumenta, no sólo la IL-4 sérica, que favorece la síntesis de IgE, sino también la IL-5, que aumenta la síntesis de eosinófilos a nivel de médula ósea (eosinopoyesis) y la migración de los mismos al órgano de choque. Otras células inflamatorias, como mastocitos, basófilos y linfocitos TH2, igualmente procedentes de la diferenciación de las células madre de la médula ósea son igualmente reclutadas a nivel de los órganos de choque de los individuos atópicos. Dicha estimulación alérgica aumenta también la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, eotaxina) en las mucosas nasal y bronquial, lo que favorece la migración de las células inflamatorias, tanto a la nariz, como a los bronquios^(56,62) (Fig. 1).

Por tanto, aunque otros mecanismos, como anulación de las funciones fisiológicas de la nariz, reflejos neurales y drenaje postnasal de células inflamatorias, puedan contribuir en escasa medida a la interacción nasobronquial, existen suficientes datos experimentales que proporcionan amplia evidencia de la existencia de una vía patogénica sistémica cuyas señales más importantes serían la IL-4, IL-5 y moléculas de adhesión. La implicación de la médula ósea en el desarrollo de la inflamación eosinofílica de las vías aéreas es otro argumento para considerar la alergia como enfermedad sistémica⁽⁶³⁾.

CONSECUENCIAS TERAPÉUTICAS

Este concepto unitario de la alergia como enfermedad sistémica sugiere la conveniencia de tratamientos globales capaces de controlar todas las manifestaciones clínicas. Ahora bien, este enfoque holístico, aunque cierto desde un punto de vista etiopatogénico, todavía no ha cristalizado en avances terapéuticos que permitan abordar de manera global la enfermedad alérgica respiratoria.

En efecto, la clave del tratamiento de ambos procesos es la misma: la resolución de la inflamación.

Actualmente, para conseguir ese objetivo, cada uno de los órganos afectados se trata de manera independiente aunque con fármacos similares; es decir:

- Antiinflamatorios tópicos y antihistamínicos H1 para la rinitis.
- Antiinflamatorios tópicos y antihistamínicos H1 para la conjuntivitis.
- Antiinflamatorios tópicos y broncodilatadores para el asma.

Y, cuando todo ello no es suficiente, antiinflamatorios sistémicos para ambas patologías, con el consiguiente riesgo de efectos secundarios.

Esta manera de proceder viene justificada porque la mayoría de los tratamientos utilizados son eficaces únicamente sobre las manifestaciones alérgicas localizadas en el órgano al que se aplican, pero no sobre los otros órganos afectados.

Sin embargo, desde una perspectiva holística, sería deseable contar con tratamientos capaces de actuar sobre el fenómeno alérgico en toda su extensión. En este sentido, tan sólo los antagonistas de los receptores de los leucotrienos, los glucocorticoides orales y, más recientemente, los anticuerpos monoclonales anti-IgE, se aproximan a ese objetivo global al demostrar su eficacia en el control de ambos procesos, el asma y la rinitis.

Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos son efectivos para controlar los síntomas del asma leve y del moderado, así como los de la rinitis alérgica estacional⁽⁶⁴⁾. Los glucocorticoides orales son altamente eficaces para controlar las formas más graves, tanto del asma como de la rinitis, pero sus efectos colaterales constituyen un factor limitante muy importante. El omalizumab, anticuerpo monoclonal anti IgE, ha demostrado su eficacia en grupos separados de pacientes con formas severas de rinitis alérgica⁽⁶⁵⁾ y con asma moderada-severa⁽⁶⁶⁾; no obstante, aún no existen datos sobre su eficacia en el tratamiento de la enfermedad alérgica comórbida de las vías aéreas y si su uso precoz disminuye el riesgo de desarrollo de asma.

Por tanto, en el momento actual, la modulación de la respuesta TH2, común a todas las manifestaciones de la enfermedad alérgica, parece ser la forma más eficaz de tratar de forma global dicha condición. Las dos únicas opciones terapéuticas aplicables en este momento para modular la respuesta TH2 son la evitación de los alérgenos y la inmunoterapia específica.

Las indicaciones de la inmunoterapia específica con alérgenos han sido separadas en algunas guías de consenso⁽⁶⁷⁾ y esta separación artificial ha dejado algunos aspectos por resolver, posiblemente debido a que la reacción inflamato-

ria alérgeno-inducida e IgE mediada no ha sido considerada hasta ahora como una enfermedad multiorgánica⁽⁶⁸⁾. Por lo tanto, es importante considerar la inmunoterapia específica como una terapéutica global basada más en la sensibilización alérgica que en el tipo de expresión clínica de dicha sensibilización.

Desde el punto de vista inmunopatológico, el rasgo más importante de los individuos alérgicos es el predominio linfocitario TH2 y, hasta el momento actual, la inmunoterapia es el único modelo terapéutico que ha demostrado modificar en alguna medida el fenotipo atópico al restaurar el normal equilibrio entre linfocitos TH1 y TH2⁽⁶⁹⁾. Además, los resultados iniciales de algunos estudios señalan que el tratamiento inmunoterápico empleado en sujetos afectados de rinitis alérgica puede ser eficaz en la prevención del desarrollo ulterior de asma⁽⁷⁰⁾, aunque se necesitan ulteriores investigaciones a este respecto.

CONCLUSIÓN

La relación entre la rinitis alérgica y el asma ha sido bien establecida en estudios epidemiológicos y en ensayos clínicos. Ambos cuadros frecuentemente coexisten como condiciones comórbidas en los mismos pacientes. Además, la rinitis con frecuencia precede a la aparición clínica del asma y, en cualquier caso, multiplica por tres el riesgo de desarrollo de asma.

Existe evidencia creciente de que las vías aéreas altas y bajas deben ser consideradas como una misma unidad funcional y, por tanto, la rinitis alérgica y el asma serían manifestaciones distintas de la misma enfermedad, más que dos enfermedades diferentes de la nariz y de los bronquios.

El estado de las vías respiratorias altas puede influenciar el de las vías bajas, y viceversa. La exposición alérgica local en una parte del tracto respiratorio induce inflamación mucosa en la otra parte y el tratamiento de una de las condiciones comórbidas puede producir mejoría clínica de la otra.

Aunque diversos mecanismos pueden contribuir a explicar el nexo fisiopatológico entre la inflamación de las vías aéreas altas y bajas, los datos más consistentes abogan por una vía patogénica sistémica en la que están involucrados el torrente sanguíneo y la médula ósea. Ello implica la liberación desde la médula de células progenitoras de eosinófilos y basófilos que, tras migrar a los tejidos diana del tracto respiratorio, experimentan diferenciación y activación *in situ*.

Se desconoce cuáles son los condicionantes que determinan la expresión del fenotipo clínico de la enfermedad alérgica respiratoria, aunque diversos factores, tales como el tipo de exposición alérgica, su intensidad y duración, así como el genotipo del individuo, pueden contribuir a la expresión final del cuadro clínico.

Finalmente, el concepto de enfermedad alérgica respiratoria como entidad global tiene importantes implicaciones terapéuticas ya que proporciona una base racional para abogar en favor del tratamiento sistémico de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Editors. Allergic rhinitis and its impact on asthma. Position paper in cooperation with WHO. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108** (suppl. 5): S23-35.
- Peckham C, Butler NA. A national study of asthma in childhood. *J Epidemiol Comm Health* 1978; **32**: 79-85.
- Mullatkey M, Hill J, Webb D. Allergic and nonallergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *Allergy Clin Immunol* 1980; **65**: 122-6.
- Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; **104**: 301-4.
- Kapsalli T, Horowitz E, Togias A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **99**: S138.
- Greissner W, Settipane R, Settipane G. Coexistence of asthma and allergic rhinitis; a 23 year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998; **19**: 175-9.
- Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1997; **10**: 1513-5.
- Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; **28** (suppl. 2): 3-10.
- Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. Secular trends of allergic asthma in Danish adults. The Copenhagen Allergy study. *Resp Med* 2001; **95**: 258-64.
- Settipane RJ, Long term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23 year follow-up study of college students. *J Allerg Clin Immunol* 1991; **87**: 232.
- Broder I, Higgins MW, Mathews KP, Keller JB. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community. *J Allerg Clin Immunol* 1974; **54**: 100-10.
- Guerra S, Sherril DL, Martínez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; **109**: 419-25.
- Fokkens WJ, Braunstahl GJ. One way, one disease. *Clin Exp Allergy Rev* 2005; **5**: 16.
- Toren K, Olin AC, Hellgren J, Hermansson BA. Rhinitis increase the risk for adult onset asthma. A Swedish population base case control study (MAP study). *Resp Med* 2002; **96**: 635-41.
- Berger D, Nolte D. On nasobronchial reflex in asthmatic patients. *Rhinology* 1979; **17**: 193-8.
- Johanson A, Bende M, Millquist E, Bake B. Nasobronchial relationship after cold air provocation. *Respir Med* 2000; **94**: 1119-22.
- Grossman J, Putnam JS. Small airway obstruction in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1975; **55**: 49-55.
- Stevens VJ, Vermeire PA. Bronchial responsiveness to histamine and allergen in patients with asthma, rhinitis, cough. *Eur J Resp Dis* 1980; **61**: 203-12.
- Braman SS, Burrows AA, De Cotis BA, Settipane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987; **91**: 671-4.
- Prieto L, Marín J. Measurement of response to metacholine inhalation challenge in asthma and allergic rhinitis. PC20 or PC35FEV1? *Allergol Immunopathol* 1990; **18**: 285-9.
- Townley R, Ryo U, Kolotin B, Kang B. Bronchial sensitivity to metacholine in current and former asthmatic and allergic patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975; **56**: 429-37.
- Leynaert B, Busquet J, Henry C, Liard R, Neukirch F. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population based study. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; **156**: 1413-20.
- Sotomayor H, Badier M, Vervolet D, Orehek J. Seasonal increase of carbachol airway responsiveness in patients allergic to grass pollen. Reversal by corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1984; **130**: 56-8.
- Boulet LP, Morin D, Milot J, Turcotte H. Bronchial responsiveness increases after seasonal antigen exposure in non asthmatic subjects with pollen induced rhinitis. *Ann Allergy* 1989; **63**: 114-9.
- Wittman AM, Sjamsoedin DH, Jansen HM, Van der Zee JS. Differences in nonspecific bronchial responsiveness between patients with asthma and patients with rhinitis are not explained by type and degree of inhalant allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; **112**: 65-72.
- Morgan EJ, Hall DR. Abnormalities of lung function in hay fever. *Thorax* 1976; **31**: 80-6.
- Gerblich AA, Schwartz HJ, Chester EH. Seasonal variation of airway function in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; **77**: 676-81.
- Prieto L, Gutiérrez V, Bertó JM, Tornero C, Camps B, Pérez MJ. Relationship between airway responsiveness and peak expiratory flow variability in subjects with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; **75**: 273-9.
- Prieto L, Gutiérrez V, Morales C, Perpiñán J, Inchaurrega I. Variability of peak expiratory flow rate in allergic rhinitis and mild asthma: relationship to maximal airway narrowing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; **80**: 151-8.

30. Casale TB, Wood D, Richerson HB, Trapp S, Metzger WJ, Zavala D, Hunninghake GW. Elevated bronchoalveolar lavage fluid histamine levels in allergic asthmatics are associated with metacholine bronchial hyperresponsiveness. *J Clin Invest* 1987; **79**: 1197-203.
31. Polosa R, Ciamarra I, Mangano G, Prosperini G, Pistorio MP, Vancheri C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in nonasthmatics with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2000; **15**: 30-5.
32. Chakir J, Laviolette M, Boutet M, Laliberte R, Dube J, Boulet LP. Lower airway remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest* 1996; **75**: 735-44.
33. Djukanovic R, Lai CK, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Roche WR. Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic nonasthmatics and healthy controls. *Eur Respir J* 1992; **5**: 538-44.
34. Chakir J, Laviolette M, Turcotte H, Boutet M, Boulet LP. Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: influence of natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **106**: 904-10.
35. Calhoun WJ, Jarjour NN, Gleich GJ, Stevens CA, Busse WW. Increased airway inflammation with segmental versus aerosol antigen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1993; **147**: 1465-71.
36. Shaver JR, O'Connor JJ, Pollice M, Cho SK, Kane GC, Fish JE. Pulmonary inflammation after segmental ragweed challenge in allergic asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**: 1189-97.
37. Martin V, Bryden K, Devoy K, Howarth P. Increased levels of exhaled nitric oxide during nasal and oral breathing in subjects with seasonal rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; **97**: 768-72.
38. Henriksen AH, Sue-Chu M, Holmen TL, Langhammer A, Bjermer L. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1999; **13**: 301-6.
39. Gratziau Ch, Lignos M, Dassion M, Roussos Ch. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999; **14**: 897-901.
40. Downie SR, Andersson M, Rimmer J, Leuppi JD, Xuan W, Akerlund A, Peat JK, Salome CM. Association between nasal and bronchial symptoms in subjects with persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2004; **59**: 320-6.
41. Gutiérrez V, Prieto L, Torres V, Morales C, González E. Peak flow variability and sputum eosinophilia in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; **81**: 143-50.
42. 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.
43. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **107**: 469-76.
44. Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M, Lecon-Malas; Ravaud P, Dehoux M, Aubier M. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy* 2006; **61**: 111-8.
45. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos G, Bjermer L. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2006; **36**: 723-7.
46. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002; **109**: 57-62.
47. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; **109**: 636-42.
48. Fuhlbrigge AL, Adams RJ. The effect of treatment of allergic rhinitis on asthma morbidity, including emergency department visits. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; **3**: 29-32.
49. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113**: 415-9.
50. Greiff L, Andersson M, Svensson C, Linden M, Wollmer P, Brattsand R. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1997; **11**: 1268-73.
51. Kauffman J, Wright GW. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. *Am Rev Respir Dis* 1969; **100**: 626-30.
52. Fontanari P, Burnet H, Zattara-Harmann MC, James Y. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold, dry or moist air in normal individuals. *J Appl Physiol* 1996; **81**: 1739-43.
53. Littell NT, Carlisle CC, Millman RP. Changes in airway resistance following nasal provocation. *Am Rev Respir Dis* 1990; **141**: 580-3.
54. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992; **89**: 611-8.
55. Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; **86**: 82-8.
56. Braunstahl GJ, Hellings PW. Allergic rhinitis and asthma: the link further unraveled. *Curr Opin Pulm Med* 2003; **9**: 46-51.
57. Foresi A, Leone C, Pelucchi A, D'Ipollito R, Chetta A, Olivieri D. Eosinophils, mast cells and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to metacholine responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **100**: 58-64.
58. Álvarez MJ, Olaguibel JM, García BE, Rodríguez A, Tabar I, Urbio-laE. Airway inflammation in asthma and perennial allergic rhinitis. Relationship with nonspecific bronchial responsiveness and maximal airway narrowing. *Allergy* 2000; **55**: 355-62.

59. Marcucci F, Sensi LG, Migali E. Eosinophil cationic protein and specific IgE in serum and nasal mucosa of patients with grass pollen allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2001; **56**: 231-6.
60. Hellings PW, Hessel EM, Van Den Oord JJ. Eosinophilic rhinitis accompanies the development of lower airway inflammation and hyperreactivity in sensitized mice exposed to aerosolized allergen. *Clin Exp Allergy* 2001; **31**: 782-90.
61. Inman MD. Bone marrow events in animal models of allergic inflammation and hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **106**: S235-S241.
62. Denburg JA, Sehmi R, Saito H, Pil-Seob J, Inman MD, O'Byrne PM. Systemic aspects of allergic disease: bone marrow responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **106**: S242-S246.
63. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; **58**: 691-706.
64. Meltzer E, Malmstrom K, Lu S, Brenner B, Wei L, Weinstein S. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **105**: 917-22.
65. Berger WE. Treatment of allergic rhinitis and other immunoglobulin E-mediated diseases with anti-immunoglobulin E antibody. *Allergy Asthma Proc* 2006; **27**: S29-32.
66. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: A review of clinical trials with omalizumab. *Respir Med* 2006; **100**: 1907-17.
67. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; **102**: 558-62.
68. Bousquet J, Demoly P, Michel FB. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; **87** (suppl. 1): 38-42.
69. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; **102**: 157-64.
70. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. PAT Investigator group. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; **61**: 855-9.