

La rinitis alérgica y el asma como probables manifestaciones clínicas de un mismo proceso

L. Prieto y C. Morales

Sección de Alergología. Hospital Dr. Peset. Valencia.

La asociación entre la rinitis alérgica y el asma resulta evidente para el clínico, pues la mayoría de los pacientes con asma alérgica presentan también síntomas nasales o nasooculares. Sin embargo, la naturaleza de la interrelación entre las dos enfermedades se conoce sólo parcialmente. Los resultados de algunos estudios longitudinales han demostrado que la presencia de rinitis alérgica representa un factor de riesgo para el desarrollo de asma¹.

En la actualidad, se acepta que las tres características fundamentales del asma son la inflamación en las vías aéreas, la obstrucción al flujo aéreo variable y la hiperrespuesta bronquial². Sin embargo, estas tres características se detectan también en una importante proporción de pacientes con rinitis alérgica.

Diferentes estudios han detectado hiperrespuesta bronquial inespecífica en una importante proporción de pacientes con rinitis alérgica, que nunca sufrieron manifestaciones clínicas sospechosas de asma³⁻⁵. Además, esta respuesta incrementada de las vías aéreas a los estímulos no inmunológicos se ha encontrado con mayor frecuencia en los pacientes con rinitis alérgica que en los individuos con rinitis no alérgica^{3,5}. En la mayoría de estos estudios, la hiperrespuesta bronquial se hizo equivalente a la demostración de valores de PC₂₀ o PD₂₀ (concentración o dosis de estímulo necesarias para inducir un deterioro del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁] del 20%) inferiores a un punto de corte preestablecido. Sin embargo, desde un punto de vista farmacológico, las curvas dosis-respuesta obtenidas mediante la estimulación del músculo liso bronquial deben caracterizarse mediante su posición, pendiente y respuesta máxima⁶, y la PC₂₀ o PD₂₀ no aportan información sobre ninguna de las características anteriores.

Para identificar adecuadamente las características de las curvas dosis-respuesta es necesario obtener curvas completas, administrar concentraciones altas del agonista y, en ocasiones, inducir deterioros del FEV₁ superiores al convencional 20%. Recientemente, se ha en-

contrado que las curvas dosis-respuesta completas obtenidas mediante la estimulación con metacolina, en los pacientes con rinitis alérgica, están desplazadas hacia arriba (aumento de la respuesta máxima), pero no horizontalmente (EC₅₀ = concentración de agonista que induce el 50% del máximo grado de obstrucción posible), cuando se comparan con las obtenidas en los controles sanos⁷. Además, se ha demostrado que, en los pacientes con rinitis alérgica, la exposición natural a los alérgenos a los que los pacientes se encuentran sensibilizados induce desplazamientos hacia arriba de las curvas dosis-respuesta a metacolina, sin modificaciones en la posición de las mismas^{8,9}. Conjuntamente, estos datos indican que la hiperrespuesta bronquial en la rinitis alérgica aparece como consecuencia de alteraciones "postfuncionales"¹⁰, entre las que el engrosamiento de la pared bronquial por el edema y/o el depósito de tejido conectivo o las modificaciones de la interrelación entre las vías aéreas y el parénquima pulmonar parecen especialmente relevantes^{11,12}.

Por otra parte, diferentes estudios han detectado alteraciones del funcionalismo pulmonar en una importante proporción de pacientes con rinitis alérgica^{13,14}, si bien, en todos los estudios, estas alteraciones fueron de menor intensidad que las encontradas en los asmáticos. Además, en los pacientes con rinitis alérgica, como grupo, algunos autores han encontrado variaciones circadianas del flujo espiratorio máximo (FEM) superiores a las detectadas en los controles sanos¹⁵, pero otros no han podido confirmarlas¹⁶. Sin embargo, cuando se ha comparado la variabilidad circadiana del FEM en los pacientes con rinitis alérgica sin hiperrespuesta bronquial y en aquellos con hiperrespuesta bronquial, los resultados han sido más concordantes y han demostrado que los pacientes con rinitis alérgica e hiperrespuesta bronquial muestran mayor variabilidad del FEM que los controles sanos y que los individuos con rinitis alérgica sin hiperrespuesta bronquial^{17,18}. Además, recientemente se ha comprobado que la variabilidad circadiana del FEM, en los pacientes con rinitis alérgica e hiperrespuesta bronquial, es similar a la observada en los pacientes con asma leve¹⁹. En consecuencia, parece que los pacientes con rinitis alérgica e hiperrespuesta bronquial presentan obstrucción al flujo aéreo variable.

Correspondencia: Dr. L. Prieto.
Sección de Alergología. Hospital Dr. Peset.
Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia.

Recibido: 27-11-97; aceptado para su publicación: 3-2-98.

(Arch Bronconeumol 1998; 34: 277-280)

A lo largo de los últimos años se han acumulado pruebas suficientes para aceptar que la hiperrespuesta bronquial, en el asma, es la consecuencia de las alteraciones de la estructura de la pared bronquial inducidas por el proceso inflamatorio característico de la enfermedad²⁰. Los mecanismos que inducen la hiperrespuesta bronquial, en la rinitis alérgica, no están definitivamente aclarados, aunque datos experimentales recientes indican un origen similar al aceptado para el asma. Djukanovic et al²¹ comunicaron que, en las muestras de biopsia bronquial de los pacientes con rinitis alérgica, se identificaban alteraciones histológicas intermedias entre las detectadas en los asmáticos y en los controles sanos, en lo que se refiere a número de eosinófilos en la submucosa, mastocitos con signos de degranulación y grado de fibrosis subepitelial. Con posterioridad, se ha encontrado una mayor expresión de mRNA para la interleucina 4 (IL-4) en las muestras de biopsia bronquial de los pacientes con rinitis alérgica, cuando se comparaban con las de los controles sanos²². Más recientemente, Boulet et al²³ demostraron que en las biopsias bronquiales de los pacientes con rinitis alérgica se detectaban grados de descamación epitelial y de fibrosis subepitelial intermedios entre los que se observaban en los asmáticos y en los controles sanos. Además, en los pacientes con rinitis alérgica, la fibrosis subepitelial adoptaba una disposición focal, en lugar de la distribución uniforme que se detectaba en los asmáticos.

Algunos signos de inflamación se han identificado también en las muestras de lavado broncoalveolar de los pacientes con rinitis alérgica. Corrigan et al²⁴ demostraron aumentos de linfocitos T alergenoespecíficos. Otros autores²⁵ han encontrado concentraciones elevadas de histamina y de mastocitos en muestras de lavado broncoalveolar obtenidas de los pacientes con rinitis alérgica, cuando se compararon con las de los controles sanos.

En la mayoría de los trabajos realizados sobre muestras obtenidas por fibrobroncoscopia, el número de pacientes estudiados ha sido demasiado pequeño, lo que parece razonable si se tiene en cuenta la agresividad de la exploración. Durante los últimos años se han desarrollado métodos no agresivos para el estudio de la inflamación en las vías aéreas que han permitido estudiar un número mayor de pacientes. En un grupo de 32 pacientes con rinitis alérgica estacional, sensibilizados a pólenes de gramíneas, Martín et al²⁶ encontraron concentraciones de óxido nítrico en el aire espirado significativamente más altas que en los controles sanos. Sin embargo, esto no se ha confirmado en un estudio publicado posteriormente²⁷.

Las determinaciones en la fase fluida y en los citocentrifugados de muestras de esputo inducido, tratadas con el agente dispersante ditiotreitól, proporcionan un método poco agresivo para el estudio de la inflamación bronquial²⁸. En un estudio inicial, Pin et al²⁹ no encontraron diferencias, en el número de eosinófilos o de células metacromáticas en el esputo inducido, entre un grupo de niños no asmáticos con hiperrespuesta bronquial (la mayoría de ellos sufrían rinitis alérgica) y los controles sanos. Estos autores concluyeron que la hiper-

respuesta bronquial en la rinitis alérgica no se debía a la presencia de alteraciones inflamatorias en las vías aéreas. Sin embargo, el estudio adolece de algunas deficiencias, pues en el grupo control sano se incluyó a algunos pacientes que sufrían rinitis alérgica y tos crónica. Además, el examen citológico se realizó sobre extensiones de esputo, en las que resulta más difícil identificar las células que en los citocentrifugados de muestras de esputo tratadas con ditiotreitól.

En citocentrifugados de muestras de esputo, Polosa et al³⁰ encontraron que los pacientes con rinitis alérgica presentaban cifras más altas de eosinófilos que los controles sanos, aunque esto no ha podido confirmarse por otros autores³¹. Estudios posteriores han coincidido en la observación de que los pacientes con rinitis alérgica e hiperrespuesta bronquial presentaban cifras más altas de eosinófilos, en citocentrifugados de muestras de esputo inducido, que los individuos con rinitis alérgica sin hiperrespuesta bronquial y que los controles sanos^{32,33}.

A la vista de los datos experimentales analizados previamente, parece evidente que en una importante proporción de pacientes con rinitis alérgica se detectan las tres características del asma (hiperrespuesta bronquial, obstrucción al flujo aéreo variable e inflamación bronquial), aunque estos individuos nunca hayan presentado síntomas de asma. No es posible aportar una explicación definitiva para esta aparente paradoja, pero pueden aventurarse algunas hipótesis.

Parece indudable que las vías aéreas de los pacientes con rinitis alérgica están "preparadas" para responder con obstrucción³⁴ e inflamación³⁵ cuando se las estimula con el alérgeno apropiado en el laboratorio (prueba de provocación bronquial convencional o provocación segmentaria con el alérgeno). Sin embargo, estos pacientes no presentan síntomas de asma durante los períodos de exposición natural a los alérgenos responsables de su proceso, y esto no parece deberse a una inadecuada capacidad para percibir los síntomas^{29,36}. Las diferencias en la cantidad de alérgeno que alcanza las vías aéreas durante la provocación bronquial y en el curso de la exposición natural pudieran ser importantes para explicar esta discordancia. En este sentido, conviene tener en cuenta que la provocación bronquial o segmentaria con el alérgeno y la exposición natural se parecen muy poco. Además, la forma en la que se controlan e interpretan las pruebas de provocación bronquial con alérgenos (determinaciones del funcionalismo pulmonar) únicamente permite obtener información acerca de la capacidad de los alérgenos para inducir obstrucción, pero no acerca de su capacidad para inducir inflamación^{37,38}. Más concretamente, no parece que las determinaciones del funcionalismo pulmonar puedan aportar información relevante acerca de la capacidad de los alérgenos para inducir inflamación en las vías aéreas de los pacientes sensibilizados a los mismos.

La aparente continuidad en las manifestaciones funcionales y biológicas que se detecta en la rinitis alérgica y en el asma indica que estas dos enfermedades no son entidades independientes, sino manifestaciones clínicas, en diferentes órganos, de un mismo proceso. Por algún motivo, en este momento desconocido, las manifesta-

ciones clínicas se localizan en la nariz (y conjuntiva) en algunos pacientes, mientras que en otros lo hacen en el pulmón o en ambos órganos. En las muestras de biopsia de las glándulas salivales menores³⁹ y del duodeno⁴⁰ de los pacientes asmáticos, se han identificado alteraciones histológicas y bioquímicas muy parecidas a las encontradas en las vías aéreas. Además, estas mismas alteraciones histológicas se han identificado en muestras de biopsias duodenales de individuos sensibilizados a inhalantes, que no sufrían manifestación clínica alguna⁴⁰. El proceso inflamatorio identificado en la mucosa digestiva de los asmáticos, en apariencia clínicamente latente, puede ser el responsable de las manifestaciones clínicas que ocurren, en algunos de ellos, cuando el alérgeno al que se encuentran sensibilizados se ingiere en suficiente cantidad. Ésta puede ser la causa de las manifestaciones anafilácticas, asociadas generalmente a episodios de asma, que se han descrito en asmáticos y en pacientes con rinitis alérgica sensibilizados a los ácaros, como consecuencia de la ingestión de determinados alimentos fuertemente contaminados con ácaros^{41,42}. Todas estas observaciones parecen indicar que la sensibilización a inhalantes, *per se* e independientemente de las manifestaciones clínicas, se asocia con inflamación alérgica no sólo localizada en el aparato respiratorio, sino también en otros órganos, y que la inflamación bronquial puede no ser una característica de la entidad denominada asma, sino la manifestación, en un órgano, de la respuesta general del organismo a la sensibilización. La interpretación "organicista" de entidades que, como el asma, pueden representar la expresión clínica, en un órgano concreto, de un proceso biológico generalizado, pudiera ser la causa de las dificultades encontradas a la hora de definir esta pretendida enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Development of new asthma and allergic rhinitis in a 23-years follow-up of college students [resumen]. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 232.
- National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication n.º 97-4051A, 1997.
- Stevens WJ, Vermeire PA. Bronchial responsiveness to histamine and allergen in patients with asthma, rhinitis, cough. *Eur J Respir Dis* 1980; 61: 203-212.
- Prieto L, Marín J. Measurement of response to methacholine inhalation challenge in asthma and allergic rhinitis. *PC₂₀ or PC₃₅FEV₁?* *Allergol Immunopathol* 1990; 18: 285-289.
- Prieto L, Bertó JM, Peris A, Hernández MD. Características de la respuesta de las vías aéreas a la inhalación de concentraciones altas de metacolina en pacientes con rinitis y PC₂₀ en rango asmático. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 221-229.
- Woolcock AJ. What is bronchial hyperresponsiveness from the clinical standpoint? En: Page CP, Gardiner PJ, eds. *Airway hyperresponsiveness: is it really important for asthma?* Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993; 1-9.
- Prieto L, Gutiérrez V, Morales C, Marín J. Differences in sensitivity, maximal response and position of the concentration-response curve to methacholine between asthmatics, patients with allergic rhinitis and healthy subjects. *Respir Med* 1998; 92: 88-94.
- Prieto L, López M, Bertó JM, Peris A. Modification of concentration-response curves to inhaled methacholine after the pollen season in subjects with pollen induced rhinitis. *Thorax* 1994; 49: 711-713.
- Prieto L, Gutiérrez V, Bertó JM, Camps B. Sensitivity and maximal response to methacholine in perennial and seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 61-67.
- Moreno RH, Hogg JC, Paré PD. Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1.171-1.180.
- Wiggs BR, Bosken C, Paré PD, James A, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1.251-1.258.
- Paré PD, Bai TR. The consequences of chronic allergic inflammation. *Thorax* 1995; 50: 328-332.
- Morgan EJ, Hall Dr. Abnormalities of lung function in hay fever. *Thorax* 1976; 31: 80-86.
- Gerblich AA, Schwartz HJ, Chester EH. Seasonal variation of airway function in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 676-681.
- Neukirch F, Liard R, Segala C, Korobaeff M, Henry Ch, Cooreman J. Peak expiratory flow variability and bronchial responsiveness to methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 71-75.
- 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: 114-119.
- Gibson PG, Mattoli S, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Increased peak flow variability in children with asymptomatic hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1995; 8: 1.731-1.735.
- 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: 273-279.
- 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: 151-158.
- James AL. Relationship between airway wall thickness and airway hyperresponsiveness. En: Stewart AG, ed. *Airway wall remodeling in asthma*. Nueva York: CRC Press, 1997; 1-27.
- Djukanovic R, Lai CKW, Wilson JW, Britton KM, Wilson SJ, Roche WR et al. Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic nonasthmatics and healthy controls. *Eur Respir J* 1992; 5: 538-544.
- Humbert M, Durham SR, Ying S, Kimmitt P, Barkans J, Assoufi B et al. IL-4 and IL-5 mRNA and protein bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1.497-1.505.
- Boulet LP, Laviolette M, Turcotte H, Cartier A, Dugas M, Malo JL et al. Bronchial subepithelial fibrosis correlates with airway responsiveness to methacholine. *Chest* 1997; 112: 45-52.
- Corrigan CJ, Li B, Durham SR, Kay AB. Allergen-specific T-lymphocytes selectively accumulate in the airways of atopic non-asthmatics [resumen]. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 990.
- Casale TB, Wood D, Richerson HB, Metzger WJ, Zavala D, Hunninghake GW. Elevated bronchoalveolar lavage fluid histamine levels in allergic asthmatics are associated with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *J Clin Invest* 1987; 79: 1.197-1.203.
- Martin V, Bryden K, Devoy M, Howarth P. Increased levels of exhaled nitric oxide during nasal and oral breathing in subjects with seasonal rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 768-772.
- Kharitonov SA, Rajakulasingan K, O'Connor B, Durham SR, Barnes PJ. Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 58-64.
- Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 308-317.
- Pin I, Radford S, Kolendowicz R, Jennings B, Denburg JA, Hargreave FE et al. Airway inflammation of symptomatic and asymptomatic children with methacholine hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1993; 6: 1.249-1.256.
- Polosa R, Ciamarra I, Mangano C, Pagano C, Mastrazzo C, Pistorio MP et al. The evaluation of airway inflammation from induced sputum in patients with seasonal allergic rhinitis [resumen]. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 126.

31. Spanavello A, Migliori GB, Sharara A, Ballardini L, Bridge P, Pisati P et al. Induced sputum to assess airway inflammation: a study of reproducibility. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1.138-1.144.
32. Foresi A, Leone C, Pelucchi A, Mastropasqua B, Chetta A, D'Ippolito R et al. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 58-64.
33. Gutiérrez V, Prieto L, Torres V, Morales C, González E. Airway hyperresponsiveness in non-asthmatic subjects with allergic rhinitis is associated with increased peak flow variability and increased numbers of eosinophils in induced sputum. Remitido para publicación
34. Muller BA, Leick ChA, Smith RM, Suelzer MT, Richerson HB. Comparisons of specific and nonspecific bronchoprovocation in subjects with asthma, rhinitis and healthy subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 758-772.
35. Sedgwick JB, Calhoun WJ, Gleich GJ, Kita H, Abrams JS, Schwartz LS et al. Immediate and late airway response of allergic rhinitis patients to segmental antigen challenge. Characterization of eosinophil and mast cell mediators. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1.274-1.281.
36. Salome CM, Xuan W, Gray EJ, Beloonssova E, Peat JK. Perception of airway narrowing in a general population sample. *Eur Respir J* 1997; 10: 1.052-1.058.
37. Prieto L, Gutiérrez V, Bertó JM. Pruebas de provocación bronquial con alérgenos en el asma. Aspectos controvertidos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1997; 12 (Supl 1): 72-84.
38. Prieto L. Alérgenos y asma. Algunos conceptos han cambiado. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 376-379.
39. Wallaert B, Janin A, Lassalle Ph, Copin MCh, Devisme L, Gosset Ph et al. Airway-like inflammation of minor salivary gland in bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 802-809.
40. Wallaert B, Desreumaux P, Copin MCh, Tillie I, Benard A, Colombel JF et al. Immunoreactivity for interleukin 3 and 5 and granulocytemacrophage colony-stimulating factor of intestinal mucosa in bronchial asthma. *J Exp Med* 1995; 182: 1.897-1.904.
41. Castillo S, Sánchez-Borges M, Capriles A, Suárez-Chacón R, Caballero F, Fernández-Caldas E. Systemic anaphylaxis after ingestion of mite-contaminated flour [resumen]. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 304.
42. Blanco C, Quiralte J, Castillo R, Ortega N, Arteaga C, Barber D et al. Anafilaxia por ingestión de harina contaminada por ácaros. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1997; 12: 96-104.