



Editorial

Con la antorcha entre la niebla de la vía aérea única: marcha atópica y otros argumentos en la búsqueda de la evidencia



With the Torch in the Mist of the United Airway Disease: Atopic March and Other Arguments in the Search for Evidence

La realidad es casi siempre compleja, de forma que, aunque nos gustaría seguir el pensamiento de Séneca cuando decía que el lenguaje de la verdad debe ser, sin duda alguna, simple y sin artificios, esto parece difícil de aplicar al concepto de la vía aérea única (VAU).

La vía aérea superior (VAS) e inferior (VAI) están físicamente contiguas, comparten histologías similares, y responden a procesos fisiopatológicos similares, con lo cual las manifestaciones clínicas serían la consecuencia de la misma enfermedad subyacente¹. Además, en modelos animales está bien documentado un reflejo naso-bronquial que interconecta ambas vías aéreas². Todo esto lleva a algunos autores a establecer el concepto de VAU como un órgano en sí mismo. Esta visión no es nueva puesto que Galeno de Pérgamo en su publicación «De usu partium» ya identificaba el efecto de la VAS en la VAI, y definía a la nariz como un instrumento respiratorio³.

Epidemiológicamente la relación entre VAS y VAI parece sólida. La rinitis y el asma son enfermedades con elevada prevalencia que con frecuencia coexisten en un mismo individuo. Aproximadamente el 80% de los asmáticos tienen rinitis, y entre un 10 y un 40% de los pacientes con rinitis tienen asma^{1,4}. La concurrencia de ambas enfermedades en un mismo paciente es superior a la esperable por el azar, independientemente de la sensibilización alérgica⁵.

Desde un punto de vista anatómico y fisiopatológico la vía aérea superior e inferior comparten diversas características: epitelio ciliado con glándulas mucosas, muy vascularizado, con innervación vagal y adrenérgica. Además, las mismas células inflamatorias y los mismos mediadores participan en la fisiopatología a ambos niveles⁶.

Podríamos considerar como prototipo de VAU al proceso conocido como marcha atópica, donde se plantea una secuencia temporal que se inicia con dermatitis atópica y alergia alimentaria, progresando posteriormente a asma y rinitis⁷. Este concepto ha ganado especial protagonismo en los últimos 20 años con el desarrollo de la iniciativa Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) que ha sido innovadora en diversos aspectos como la propuesta de una clasificación de la rinitis alérgica considerando la persistencia y gravedad de los síntomas, promoviendo el concepto de las comorbilidades de asma y rinitis como un factor clave en el manejo del paciente, elaborando guías de manejo de la enfermedad

y adoptando un enfoque basado en la evidencia para el manejo de la rinitis⁴.

Diversas investigaciones parecen sustentar la marcha atópica. Por ejemplo, en el estudio de Tucson se observó que la presencia de dermatitis atópica (DA) en los 2 primeros años de vida se asociaba con un incremento significativo de sibilancias persistentes a los 6 años, con un OR de 2,4⁸.

Asimismo, se han identificado algunos factores asociados con mayor probabilidad de progresión de la marcha atópica clásica como son polisensibilización, atopia parental, DA persistente, menor edad de inicio de la enfermedad, mayor gravedad de la DA y tener mutación en la filagrina⁵.

Sin embargo, el modelo de marcha atópica parece ser menos frecuente de lo que se consideraba inicialmente. Belgrave et al. en un estudio con más de 9.000 niños observan que menos del 7% de los niños con eccema siguen una trayectoria longitudinal compatible con la marcha atópica, aunque los estudios transversales parecían sustentar este concepto clásico. Estos resultados sugieren que la asociación entre esas enfermedades puede explicarse por mecanismos fisiopatológicos comunes, es decir, serían enfermedades independientes que co-existen⁹. Entre estas etiologías comunes tanto al asma como a la rinitis parece de especial relevancia la contaminación ambiental que se ha asociado con mayor prevalencia y gravedad de ambas enfermedades^{10–12}. El impacto de los factores ambientales en estas enfermedades parece evidente al observar estudios donde la prevalencia de asma o de rinitis se modifica sustancialmente en pocos años en poblaciones genéticamente muy similares^{13,14}.

También se ha descrito la marcha atópica inversa. Barberio et al. siguieron durante 9 años a un grupo de niños de 6 a 9 años con asma sin alergia alimentaria ni DA. En el período de seguimiento el 20% de estos niños desarrollaron DA¹⁵. Además, en pacientes con rinitis no alérgica también se obtuvieron datos compatibles con el concepto de VAU, observando una asociación significativa entre esta enfermedad y el asma^{1,7}.

Algunos vínculos entre la rinitis y el asma son bien conocidos, pero siguen siendo necesarios nuevos estudios para conseguir una valoración más objetiva de esta interrelación⁴. Uno de los aspectos a considerar es el efecto de diversos factores interactuando, que habitualmente no se analizan conjuntamente y pueden influir en la expresión clínica de estas enfermedades. En un estudio realizado

con niños españoles con alergia a ácaros se ha observado que la historia parental de asma o rinitis tenía una relación significativa con el desarrollo de la enfermedad en los descendientes. Así, el antecedente parental de asma se asociaba con mayor probabilidad de asma en el niño y el antecedente parental de rinitis con mayor probabilidad de rinitis en los descendientes¹⁶. De forma similar, aunque es conocido que individuos con disminución de la función de la filagrina tienen mayor riesgo de DA y de asma alérgica, en ausencia de DA la disminución de la función de la filagrina no se asocia con mayor riesgo de asma¹⁷.

Otra cuestión relevante es el infradiagnóstico de la rinitis, especialmente en la edad adulta. En un estudio realizado en 6 países europeos, incluida España, con pacientes mayores de 18 años diagnosticados de asma y en tratamiento con una combinación de corticoides inhalados y beta-agonistas de larga duración, se evaluó rinitis en base a una pregunta basada en la guía ARIA sobre intensidad y frecuencia de síntomas nasales. Se observó que el 65,7% de los pacientes con rinitis no estaban diagnosticados¹⁸.

En conclusión, el concepto de VAU, que puede darse en algunos individuos, es complejo y multifactorial; y probablemente se ha evaluado de forma excesivamente simplificada. Se necesita una visión más amplia que considere diversos fenotipos.

Conflicto de intereses

González-Barcala Francisco-Javier ha recibido honorarios por impartir conferencias, asesoría o becas de investigación de ALK, Astra-Zeneca, Bial, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Gebro Pharma, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Menarini, Mundipharma, Novartis, Rovi, Roxall, Sanofi, Stallergenes-Greer y Teva.

Bibliografía

1. Tiotiu A, Novakova P, Baiardini I, Bikov A, Chong-Neto H, Sousa J, et al. Manifesto on united airways diseases (UAD): An Interasma (global asthma association - GAA) document. *J Asthma*. 2021;1-16.
2. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, Kalil J, Agondi R. United airway disease: Current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016;9:93-100.
3. Licari A, Castagnoli R, Denicolò CF, Rossini L, Marseglia A, Marseglia GL, et al. The Nose and the Lung: United Airway Disease? *Front Pediatr*. 2017;5:44.
4. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1049-62.
5. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:46-55.
6. Licari A, Manti S, Ciprandi G. What are the effects of rhinitis on patients with asthma? *Expert Rev Respir Med*. 2019;13:503-5.
7. Yii ACA, Tay TR, Choo XN, Koh MSY, Tee AKH, Wang DY. Precision medicine in united airways disease: A "treatable traits" approach. *Allergy*. 2018;73:1964-78.

8. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
9. Belgrave DC, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: Two population-based birth cohort studies. *PLoS Med*. 2014;11, e1001748.
10. González-Barcala FJ, Pertega S, Garnelo L, Castro TP, Sampedro M, Lastres JS, et al. Truck traffic related air pollution associated with asthma symptoms in young boys: A cross-sectional study. *Public Health*. 2013;127:275-81.
11. Muñoz X, Barreiro E, Bustamante V, Lopez-Campos JL, González-Barcala FJ, Cruz MJ. Diesel exhausts particles: Their role in increasing the incidence of asthma. Reviewing the evidence of a causal link. *Sci Total Environ*. 2019;652:1129-38.
12. Li CH, Sayeau K, Ellis AK. Air Pollution and Allergic Rhinitis: Role in Symptom Exacerbation and Strategies for Management. *J Asthma Allergy*. 2020;13:285-92.
13. Oliveira TB, Persigo ALK, Ferrazza CC, Ferreira ENN, Veiga ABG. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and pollinosis in a city of Brazil: A monitoring study. *Allergy Immunopathol (Madr)*. 2020;48:537-44.
14. Ruokolainen L, Paalanen L, Karkman A, Laatikainen T, von Hertzen L, Vlasoff T, et al. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:665-74.
15. Barberio G, Pajno GB, Vita D, Caminiti L, Canonica GW, Passalacqua G. Does a "reverse" atopic march exist? *Allergy*. 2008;63:1630-2.
16. García-Marcos L, Rubi Ruiz T, García-Hernández G, Suárez-Varela MM, Valverde-Molina J, Sánchez-Solis M. Asthma and rhinoconjunctivitis comorbidity: United airway disease or inherited target organs? *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:e142-8.
17. Aw M, Penn J, Gauvreau GM, Lima H, Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologica Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181:1-10.
18. Kritikos V, Price D, Papi A, Infantino A, Stållberg B, Ryan D, et al. The Burden of Self-Reported Rhinitis and Associated Risk for Exacerbations with Moderate-Severe Asthma in Primary Care Patients. *J Asthma Allergy*. 2020;13:415-28.

Francisco-Javier González-Barcala^{a,b,c,d,*},

A.-Elena Martínez-Torres^{e,f}, Paula Méndez-Brea^g
y Luis García-Marcos^{e,f}

^a Servicio de Neumología-Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Grupo de Investigación Traslacional en Enfermedades de la Vía Aérea (TRIAD), Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Departamento de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Respiratorias (CIBER-ES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^e Grupo de Investigación en Alergia, Neumología y Enfermería Pediátricas, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^f Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Red ARADyAL. Edificio Departamental-Laib, El Palmar, Murcia, España

^g Servicio de Alergia-Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña, España

Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjgbarcala@gmail.com (F.-J. González-Barcala).