

La necesidad de un abordaje integrado de la rinitis y el asma

Ricardo J. Saranz^{1,3}, Alejandro Lozano¹, Natalia A. Lozano¹, Graciela Alegre¹, Pilar Visconti¹, Marina Ponzio²

La rinitis y el asma son enfermedades respiratorias crónicas muy frecuentes que a menudo coexisten y son motivo de consulta médica habitual. La presencia de rinitis, con síntomas característicos con estornudos, secreción, picazón y obstrucción nasal, puede agravar el asma. Por lo tanto, si un paciente sufre ambas enfermedades, es fundamental considerar un abordaje conjunto. Hoy disponemos de tratamientos muy evolucionados que, realizados correctamente y mantenidos en el tiempo, contribuyen a mejorar sensiblemente la calidad de vida.

CONCEPTOS CLAVES:

Qué se sabe sobre el tema

Rinitis y asma son consideradas enfermedades de una vía respiratoria única, lo que tiene sustento en hallazgos epidemiológicos, fisio-patogénicos y clínicos. La rinitis tiene un impacto negativo sobre el asma.

Qué aporta este trabajo

Este artículo aporta las evidencias clínicas y farmacoeconómicas que refuerzan la necesidad de una consideración clínica-terapéutica conjunta de ambas enfermedades.

Recibido: 2023-03-27 Aceptado: 2023-05-31

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v80.n2.40782>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba

1- Médicos especialistas en Alergia e Inmunología. Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ciencias de la Salud. Cátedra de Inmunología. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Alergia e Inmunología; Córdoba, Argentina.
2- Bióloga. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Fisiología Humana; Córdoba, Argentina
3- ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9716-1825>. Correo de contacto: ricardosaranz@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Numerosas evidencias sustentan el concepto de unidad de la vía aérea y sus consiguientes implicancias fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. La existencia de rinitis puede generar una mayor dificultad para el control del asma y mayores costos sanitarios directos e indirectos, lo que no es suficientemente reconocido por la mayoría de los médicos que las tratan, generalmente, como entidades separadas. **Objetivo:** Examinar evidencias testigos de la relación entre rinitis y asma que favorezcan el abordaje integrado de ambas patologías. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos Medline y Latindex, utilizando términos MeSH y DeCS vinculados a la relación clínica y terapéutica entre rinitis y asma. **Resultados:** Finalmente se incluyeron 46 referencias bibliográficas que describen el impacto de la rinitis sobre la calidad de vida de pacientes con asma y su correlato terapéutico. **Conclusiones:** El tratamiento de ambas enfermedades fundamentado en un modelo integrado es imperativo. El reconocimiento endo-fenotípico conjunto y la decisión terapéutica consecuente permite en control simultáneo del asma y la rinitis y una disminución de su morbilidad. La adopción de medidas terapéuticas complementarias basadas en el concepto "una vía aérea, una única enfermedad" se corresponde con las buenas prácticas clínicas necesarias para lograr el mejor resultado terapéutico.

Palabras claves: asma; rinitis alérgica; costos de la atención en salud; calidad de vida; terapéutica.

The need for an integrated approach to rhinitis and asthma

ABSTRACT

Introduction: Several evidences support the concept of united airway and its pathophysiological, clinical, and therapeutic implications. The existence of rhinitis can generate greater difficulty in asthma control and higher direct and indirect health care costs, which is not sufficiently recognized by the majority of physicians who often treat them as separate entities. **Objective:** To examine witness evidence of the relationship between rhinitis and asthma that contributes to the integrated approach to both pathologies. **Methods:** A bibliographic search was carried out in the Medline and Latindex databases using MeSH and DeCS terms related to the clinical and therapeutic relationship between rhinitis and asthma. **Results:** Finally, 46 references describing the impact of rhinitis on the quality of life of patients with asthma and its therapeutic correlate were included. **Conclusions:** The treatment of both diseases based on this integrated model is imperative. Both, the endo-phenotypic recognition and the consequent therapeutic approach allow to the concomitant control of asthma and rhinitis and a decrease in their morbidity. Complementary therapeutic measures based on the concept "one airway, one disease" support the good clinical practices necessary to achieve the best therapeutic result.

Keywords: asthma; allergic rhinitis; health care costs; quality of life; therapeutics.

A necessidade de uma abordagem integrada para rinite e asma

RESUMO

Introdução: Numerosas evidências suportam o conceito de unidade das vias aéreas e suas consequentes implicações fisiopatológicas, clínicas e terapêuticas. A existência de rinite pode gerar maior dificuldade no controle da asma e maiores custos diretos e indiretos com a saúde, o que não é suficientemente reconhecido pela maioria dos médicos que geralmente os tratam como entidades separadas. **Objetivo:** Examinar evidências testemunhais da relação entre rinite e asma que favoreçam uma abordagem integrada de ambas as patologias. **Métodos:** Foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados Medline e Latindex utilizando termos MeSH e DeCS relacionados à relação clínica e terapêutica entre rinite e asma. **Resultados:** Finalmente, foram incluídas 46 referências bibliográficas que descrevem o impacto da rinite na qualidade de vida de pacientes com asma e seu correlato terapêutico. **Conclusões:** O tratamento de ambas as doenças com base em um modelo integrado é imperativo. O reconhecimento endofenotípico conjunto e a consequente decisão terapêutica permitem o controle simultâneo da asma e da rinite e a diminuição da sua morbidade. A adoção de medidas terapêuticas complementares baseadas no conceito “uma via aérea, uma doença” corresponde às boas práticas clínicas necessárias para alcançar o melhor resultado terapêutico.

Palavras-chave: asma; rinite alérgica; custos de saúde; qualidade de vida; terapêutica.

INTRODUCCIÓN: MAGNITUD DEL PROBLEMA

Diferentes fenotipos de rinitis, alérgica, alérgica local, no alérgica y rinosinusitis con y sin pólipos, pueden tener un impacto negativo sobre otras patologías de vía aérea inferior como asma, bronquiectasias, enfermedad fibroquística y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)^(1,2). De ellos, el modelo más estudiado es el de la interconexión existente entre rinitis, en sus fenotipos alérgico y no alérgico y asma⁽³⁻⁸⁾.

Esta establecido definitivamente que rinitis y asma frecuentemente coexisten de un modo más frecuente que lo esperado por azar. Estudios epidemiológicos han determinado que entre un 20 y 40% de pacientes con rinitis tienen asma (inclusive anormalidades pulmonares subclínicas)⁽⁶⁾ y que de un 60 a 93,5% de quienes padecen asma, exhiben simultáneamente rinitis^(9,10). No obstante, se observa, habitualmente, una subestimación y un abordaje separado por parte de los médicos en la práctica clínica⁽¹¹⁾.

La evolución de los diferentes estadios del entendimiento del nexo de rinitis y asma establece hoy una “fase de identidad” en la que ambas se erigen como enfermedades de una “vía aérea única”⁽³⁾. Esto tiene directas implicancias diagnósticas y terapéuticas que no deben soslayarse en el abordaje médico.

La mayoría de las comprobaciones clínicas y los estudios fármaco-económicos establecen una repercusión negativa de la rinitis sobre el control del asma tanto en niños como adultos^(4,7,12). El

efecto inverso, del asma sobre la rinitis, ha sido menos estudiado. Las implicancias terapéuticas parecieran obvias: el mejor control de la rinitis tendría un efecto favorable sobre el control clínico del asma^(5,6).

En esta revisión abordaremos las distintas evidencias que revelan la relación clínica y terapéutica entre rinitis y asma y que permiten sugerir la necesidad de un abordaje médico “integrado” de la enfermedad de la vía aérea.

MÉTODO

En el contexto del proyecto de investigación “Evaluación de la Enfermedad Alérgica Respiratoria: El Concepto de Unidad de la Vía Aérea” que, desde 2013, lleva diez años de desarrollo, se añadió durante los meses de febrero de 2022 a mayo de 2023 una búsqueda bibliográfica, en idioma inglés y español, en base de datos electrónica de artículos científicos en Medline y Latindex considerando los términos MeSH “rhinitis” AND “asthma” apareados con “intranasal steroids”, “quality of life”, “treatment outcome”, “health care costs” y “holistic health” y sus correspondientes DeCS en español.

La búsqueda incluyó artículos de revisión, observacionales, analíticos y guías de práctica clínica. Se consideraron estudios que evaluaron el impacto de la rinitis sobre el asma, principalmente sobre la calidad de vida, los costos sanitarios y el efecto del tratamiento, tanto en niños como adultos. Se excluyeron artículos en idioma diferente al inglés y español, publicaciones por duplicación de información o a la que no se pudo

acceder a texto completo. Las que abarcaron rinitis y asma por separado solo fueron consideradas excepcionalmente.

La búsqueda evidenció un total de 393 estudios potenciales que, posteriormente a la eliminación, considerando los criterios de aceptación y exclusión, permitió la selección de 46 artículos que figuran en las referencias. Se realizó una descripción de los principales hallazgos de las investigaciones seleccionadas, que se incluyeron de acuerdo a cada apartado de nuestro manuscrito.

EFFECTO DE LA RINITIS SOBRE LA CALIDAD DE VIDA Y EL CONTROL DEL ASMA

Si bien la prevalencia de rinitis es independiente de la gravedad del asma⁽¹³⁾, la existencia simultánea de síntomas de rinitis, de cualquier etiología, puede condicionar más difícil el control del asma⁽¹²⁾ (Figura 1). Un estudio observacional⁽¹⁴⁾ evaluó el control del asma en individuos de 12 a 45 años, mediante el cuestionario validado de calidad de vida relacionada al asma ACQ (Asthma Control Questionnaire por su nombre en inglés); la puntuación media de este índice fue mayor, correspondiente con un peor control del asma, en pacientes con rinitis alérgica ($1,58 \pm 1,05$) y no alérgica ($1,66 \pm 0,09$) comparados con aquellos sin rinitis ($1,13 \pm 1,09$, $p < 0,001$). Existió un riesgo casi dos veces mayor de asma no controlada en ambos fenotipos de rinitis, alérgica (OR 2.00, 95% CI: 1.35–2.97) y no alérgica (1.77, 95% CI: 1.09–2.89) respectivamente.

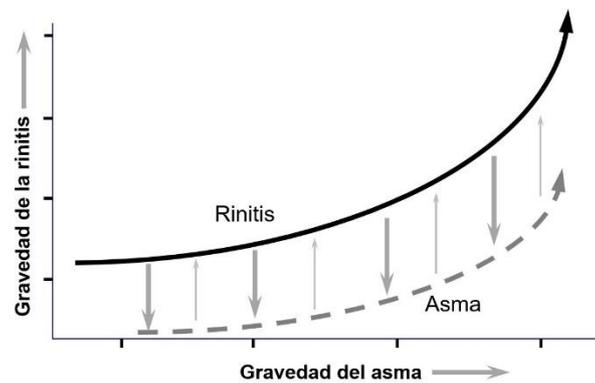


Figura N° 1. Modelo de relación clínica entre rinitis y asma.

El asma en la infancia es más difícil de controlar si coexiste con rinitis alérgica. de Groot y cols.⁽¹⁵⁾ evaluaron el control del asma mediante ACQ en 206 niños y adolescentes entre 5 y 18 años, con y sin rinitis alérgica. Un ACQ score ≥ 1.0 , signo de control incompleto del asma, fue más frecuente en niños con rinitis alérgica que en aquéllos sin rinitis coexistente (OR 2.74, 95% CI 1.28- 5.91, $p=0.0081$). En adición, los primeros experimentaron mayores niveles de fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) relacionado a la mayor morbilidad del asma⁽¹⁵⁾.

Padilla y cols.⁽¹⁶⁾ en niños entre 7 y 17 años, demostró que la probabilidad de control inadecuado del asma medido por ACT (Asthma Control Test por su significado en inglés) fue proporcional al incremento en el grado clínico de rinitis clasificada según la guía Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): los niños con rinitis persistente moderada-grave tuvieron un riesgo casi 8 veces mayor de no obtener el control clínico del asma, efecto que se acentuó con el incremento de la edad.

Estas observaciones fueron reproducidas de manera similar en niños preescolares entre 3 y 5 años⁽¹⁷⁾. La posibilidad de padecer sibilancias fue cuatro veces superior por la existencia de rinitis, siendo mayor en aquéllos con rinitis persistente moderada grave (OR 11.5, 95% CI 8.1–16.3).

En adultos con asma y rinitis alérgica⁽¹⁸⁾ la proporción de pacientes con asma no controlado fue proporcional al grado de actividad clínica de la rinitis clasificada por ARIA; en adición se observó un incremento paralelo de la fracción exhalada de óxido nítrico con la gravedad de la rinitis, por lo que los autores concluyeron que el compromiso alérgico de la vía aérea superior condiciona un empeoramiento del asma por un aumento de la magnitud de la inflamación eosinofílica de la vía aérea inferior⁽¹⁸⁾.

Togias y cols.⁽¹⁰⁾ estudió diversos fenotipos de rinitis en relación al control del asma, mediante un puntaje basado en la frecuencia de síntomas en los últimos 15 días, y demostró que la rinitis alérgica persistente más sintomática y con exacerbación estacional se asoció con asma de más difícil control, indicativo de que la mayor actividad de la rinitis genera una mayor gravedad del asma.

El impacto clínico de la rinitis sobre el asma se puede medir con otras variantes además del uso de cuestionarios específicos de calidad de vida. Una

investigación de Deliu y cols.⁽¹⁹⁾ que incluyó niños con asma en edad escolar, demostró que, aquéllos que tuvieron rinitis experimentaron 2,4 veces más riesgo de tener exacerbaciones de asma, 3,4 veces más posibilidades de crisis graves, 10 veces más probabilidad de requerir asistencia médica no programada y 9 veces más riesgo de ausentismo escolar que aquéllos que no manifestaron rinitis. Ajustadas esas variables al uso de corticoides intranasales, se observó una pequeña, pero significativa reducción del riesgo. Otro autor demostró que la coexistencia de rinitis en una cohorte de niños en edad escolar con asma, produjo mayor necesidad de medicación de rescate, mayor cantidad de días con síntomas y mayor limitación de actividades debido al asma⁽²⁰⁾. Recientemente se ha desarrollado un nuevo puntaje de autoevaluación de la calidad de vida para pacientes que padecen simultáneamente rinitis y asma. El RAPP (*RhinAsthma Patient Perspective*) permite la valoración conjunta de la calidad de vida de manera sencilla en ocho ítems respondidos por los pacientes. Su aplicación en adultos determinó un peor puntaje para quienes presentaron rinitis y asma no controlada respecto a manifestaciones no simultáneas de rinitis o asma no controlada⁽²¹⁾.

Con estas evidencias, la mayoría de los autores, considerando distintas variables de medición y desenlace, destacan que la rinitis es un factor de agravamiento del asma de manera proporcional a su magnitud clínica.

LA RINITIS GENERA MAYORES COSTOS SANITARIOS PARA EL CONTROL DEL ASMA

La coexistencia de rinitis condiciona mayores costos sanitarios necesarios para el tratamiento del asma.

Un estudio retrospectivo evaluó el gasto adicional que genera la existencia de rinitis en pacientes con asma. Por la mayor necesidad de asistencia y medicación relacionada al asma, los pacientes que tuvieron rinitis sumaron un gasto anual de 350 dólares⁽²²⁾. Thomas y cols.⁽²³⁾, en una cohorte de más de 9.000 niños con asma entre 6 y 15 años, compararon los efectos de la presencia o ausencia de rinitis; la existencia de rinitis alérgica se asoció

con 2,5 veces más probabilidad de hospitalizaciones y de visitas al médico por asma, con una mayor utilización de medicación de rescate con beta-adrenérgicos y corticosteroides orales y de fármaco-prevención con esteroides inhalatorios (asociados o no con beta-agonistas de larga acción). Los pacientes con asma y rinitis experimentaron mayores costos en medicamentos para el control del asma comparado con los que no manifestaron rinitis (media de incremento en el gasto: £: 6.7; 95% CI: 6.5–7.0)⁽²³⁾.

Belhassen y cols.⁽²⁴⁾ evaluaron el gasto anual para la seguridad social del tratamiento de la rinitis con y sin comorbilidad asmática. El costo de la presencia conjunta de rinitis alérgica perenne y asma representó más del doble del correspondiente a rinitis solamente y los medicamentos representaron entre el 42 y 55% del total, dependiendo de la gravedad de ambas patologías⁽²⁴⁾.

En un estudio prospectivo de 12 meses, van Vliet y cols.⁽²⁵⁾ demostraron que la presencia de rinitis crónica ocasionó un mayor deterioro en el control del asma medido por el cuestionario específico PAQLQ (*Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* por su significado en inglés) asociado con un mayor uso de beta 2 agonistas de rescate y un mayor número de exacerbaciones con consiguientes mayores costos directos.

El gasto ocasionado para tratar el asma es una variable indirecta para evaluar el control de la enfermedad: es razonable deducir que solo se justifica mayor uso de fármacos cuando existe mayor inestabilidad clínica. Este impacto fármaco-económico descripto, justifica la necesidad de la detección de rinitis en niños y adultos con asma.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO DE LA RINITIS CON ESTEROIDES INTRANASALES SOBRE EL ASMA

Existe consenso que, por el estrecho vínculo entre rinitis y asma, la mejoría sintomática de la rinitis que se obtiene con la intervención terapéutica, tiene, como consecuencia, un impacto favorable en el control del asma⁽⁸⁾.

La mayoría de las estrategias de tratamiento de la rinitis, por su farmacocinética y farmacodinámica, tienen un efecto sistémico que permite influir

favorablemente sobre el asma, por lo que no se puede deducir sea resultado de la mejoría de la rinitis. Así, los antihistamínicos antiH1, antagonistas de leucotrienos, inmunoterapia con alérgenos y de los nuevos fármacos biológicos pueden tener ese perfil terapéutico dual, por lo que no serán considerados en este capítulo.

Lo intrigante es el análisis del impacto y los mecanismos de acción de drogas que, aplicadas localmente en la nariz, puedan condicionar una mejoría simultánea del asma, como los esteroides de aplicación intranasal (EIN).

Los EIN son considerados la primera línea de tratamiento de la rinitis, especialmente en las formas moderadas-grave. Su uso sostenido produce una mejoría significativa de los síntomas, especialmente de la obstrucción nasal, con mayor eficacia en el fenotipo alérgico de rinitis⁽²⁶⁾, tanto en niños como adultos⁽²⁷⁾.

Lohia y cols.⁽²⁸⁾ evaluó el efecto de uso de EIN sobre variables clínicas y funcionales del asma en pacientes con rinitis alérgica. Con alta heterogeneidad en los resultados de los estudios incluidos, la utilización de corticoides en spray nasal produjo una mejoría significativa en el FEV1, la hiperreactividad bronquial a metacolina e histamina, en el puntaje de síntomas de asma y en el uso de medicación de rescate comparado con placebo, principalmente en pacientes con asma leve-moderada.

Un reciente estudio de diseño transversal evaluó el efecto de la aplicación de EIN sobre el asma con control parcial en una muestra de adultos⁽²⁹⁾. El uso de EIN tuvo un impacto significativo sobre el puntaje de calidad de vida en el fenotipo de rinitis alérgica de mayor gravedad (persistente moderada-grave). Esto avalaría el uso de EIN en pacientes con síntomas graves de rinitis tiene más posibilidades de contribuir al control del asma. El uso de furoato de mometasona intranasal 200 ug/día, por un mes logró la mejoría simultánea y correlativa de los síntomas de rinitis, del ACQ y de la FeNO⁽³⁸⁾. Esto demuestra una conexión sintomática e inflamatoria entre las vías aéreas superior e inferior que puede ser atenuada con el uso de EIN.

Kersten y cols.⁽³⁰⁾ evaluaron el impacto del uso furoato de fluticasona intranasal sobre el asma inducida por ejercicio en un grupo de adolescentes con rinitis alérgica. El uso de este EIN atenuó significativamente la caída del FEV1 en el desafío por ejercicio en adolescentes con rinitis intermitente y asma leve-moderada, aunque la mejoría en los puntajes de calidad de vida relacionados al asma no alcanzó la misma magnitud.

Se ha demostrado que pacientes con rinitis pueden exhibir función pulmonar alterada sin manifestaciones clínicas de asma⁽⁶⁾. La aplicación endonasal de esteroides ayuda a mejorar los parámetros de función pulmonar de niños con rinitis sin asma. Un estudio caso-control en niños con rinitis alérgica persistente moderada-grave sensibles a ácaros, tratados con budesonida intranasal por tres meses, demostró una mejoría parcial pero significativa del FEV1, el índice FEV1/FVC y el FEF 25/75% en los pacientes en quienes esos parámetros funcionales se mostraban

alterados⁽³¹⁾. El mismo autor⁽³²⁾, tiempo después, examinó la respuesta a budesonida y triamcinolona en niños con RA sin asma con similares características. Luego de 12 meses de tratamiento los pacientes tuvieron un aumento significativo del FEF25-75% y del FEV1 en dos tercios de los pacientes incluidos.

Los mecanismos por los que los EIN contribuyen a mejorar el asma no están suficientemente aclarados⁽⁴⁾. Estos podrían tener un efecto antiinflamatorio distante del órgano donde se aplica, aunque no existen coincidencias en lo demostrado por todos los autores. Se obtuvo una mejoría de los síntomas de rinitis estacional en adultos con el uso de Fluticasona intranasal en spray coincidente con una reducción del número de eosinófilos en sangre y lavado bronquioalveolar⁽³³⁾. Con la utilización de triamcinolona en fosas nasales, en solo un mes se logró una reducción de la FeNO y el H2O2 en aire exhalado⁽³⁴⁾.

Estos hallazgos sugieren que una disminución en la inflamación y la mejoría de la función nasal podría provocar una disminución de la reactividad e inflamación en la vía aérea intratorácica y una mejoría sintomática del asma o de los déficits de función pulmonar existentes. Algunos autores, postulan que una mejoría de la función nasal consecutiva a uso de EIN, permitiría una recuperación de la capacidad de filtrado y acondicionado del aire inspirado con repercusión favorable para la vía aérea inferior^(5,7). La posibilidad de un efecto sistémico de los EIN aplicados en nariz, aunque factible, no estaría exento de efectos adversos, por lo que es una hipótesis difícilmente aceptable. Por lo tanto, los mecanismos definitivos responsables del efecto sobre el asma y la vía aérea intratorácica requieren aclararse en estudios futuros adecuadamente diseñados.

Las guías clínicas, racionalmente, no avalan el uso de EIN como monoterapia para el tratamiento del asma^(8,35,36). La recomendación sugiere que los EIN no deben ser usados para el tratamiento del asma⁽³⁷⁾, pero si debieran indicarse, en pacientes con rinitis y asma, para el tratamiento de la rinitis y contribuir a un mejor desenlace del asma^(35,36). Por lo tanto la combinación de EIN y esteroides inhalados con acceso intrabronquial sigue siendo la conducta farmacológica más adecuada para el tratamiento conjunto de ambas enfermedades⁽³⁵⁾.

LOS PASOS NECESARIOS PARA EL TRATAMIENTO INTEGRADO DE LA RINITIS Y EL ASMA

Considerando las distintas evidencias que avalan el concepto de "una vía aérea, una única enfermedad" la conducta médica debe dirigirse a minimizar el impacto de la rinitis sobre el asma.

El primer paso es la realización de una historia clínica completa con la precisa identificación de síntomas y signos testigos del compromiso nasal y bronquial. En pacientes con asma, siempre deberá detectarse la presencia de síntomas nasales y en quienes padecen rinosinusitis se debe realizar un

cuidadoso examen semiológico del tórax y de la función pulmonar por espirometría⁽⁸⁾.

En segunda instancia se deberá proceder a una correcta calificación endo-fenotípica del asma y la rinitis, paso esencial para la elaboración de un correcto tratamiento⁽³⁸⁾. Existen biomarcadores que deben ser correctamente interpretados para determinar el origen alérgico o su ausencia para una enfermedad única de la vía aérea^(38,39). Biomarcadores promisorios han sido desarrollados para en perfil T2 alto, relacionado a la alergia, siendo muy escasos los progresos en los correspondientes al perfil inmunológico no T2 (no alérgico)⁽³⁹⁾. De los primeros, se destacan el recuento de eosinófilos y su proteína catiónica (ECP) en sangre y secreción nasal, la IgE específica para alérgenos, periostina sérica, fracción exhalada de óxido nítrico, dosaje de óxido nítrico nasal y de interleucinas séricas (IL-4, IL-5 e IL-13). El recuento de neutrófilos en esputo y la determinación sérica de IL-17, IL-22 e interferón gamma, relacionados al rasgo inflamatorio No-T2, tienen menos desarrollo para la aplicación clínica. Para la caracterización endo-fenotípica deben considerarse su accesibilidad, reproducibilidad, estabilidad y variabilidad circadiana⁽³⁹⁾.

Logrado esto, el escalón final es definir el tratamiento adecuado al fenotipo. Las estrategias terapéuticas para asma y rinitis están bien establecidas por las guías clínicas^(11,35,36), pero sólo existen opiniones de expertos acerca del tratamiento conjunto cuando coexisten⁽⁷⁾.

Aunque la eficacia de las medidas de control ambiental de alérgenos es controvertida, no debiera soslayarse como parte del tratamiento conjunto de la rinitis y el asma alérgica⁽³⁵⁾. La misma conducta debiera respetarse para el control de irritantes ambientales, en especial la exposición activa y pasiva al humo del cigarrillo⁽⁴⁰⁾.

Los antihistamínicos (anti-H1) son electivos para grados leves e intermitentes de rinitis⁽³⁶⁾. Se recomiendan los Anti-H1 de última generación, de única administración diaria y que carecen de los efectos adversos propios de los de primera generación, hoy en desuso⁽⁴¹⁾. No son de utilidad para el manejo del asma, pero pueden tener un efecto favorable secundario al control de la rinitis. El uso de antihistamínicos por vía endonasal no aportan beneficios adicionales a los administrados por vía oral, aunque existen presentaciones comerciales asociadas a EIN^(36,41).

Los antagonistas de receptores de leucotrienos como el montelukast, único aprobado en Argentina, no son recomendados como monoterapia en rinitis donde tiene sólo un efecto modesto⁽⁴¹⁾. Su indicación se reduce a la existencia simultánea de asma inducida por ejercicio y enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina⁽³⁶⁾.

El uso de EIN se reserva para formas de rinitis persistentes leve y moderada grave. Son más efectivos que los antihistamínicos para el control de todos los síntomas de rinitis⁽⁴²⁾ y se prefieren los que tienen una baja biodisponibilidad sistémica como el furoato de fluticasona y de mometasona, propionato de fluticasona y budesonide en spray nasal⁽²⁷⁾. Por su efecto vasoconstrictor e inductor

de la apoptosis de eosinófilos son las drogas antiinflamatorias de elección para el tratamiento de la rinitis, principalmente de origen alérgico⁽²⁶⁾. La indicación de esteroides inhalados para el asma tiene el mismo fundamento antiinflamatorio que para la rinitis. Su asociación con beta 2 agonistas de acción larga (salmeterol y formoterol) y ultralarga (ej.: vilanterol), permite un ahorro de esteroides y una mayor eficacia clínica, con reducción de sus potenciales efectos adversos. En la actualidad, la guía de la Iniciativa Global del Asma⁽¹¹⁾ sugiere el uso combinado de budesonide y formoterol como estrategia de mantenimiento y rescate ya desde formas clínicas leves de asma en mayores de 12

años y en los escalones 3 y 4, en niños entre 6 y 11 años. En el fenotipo alérgico de asma y rinitis, la inmunoterapia con alérgenos, subcutánea y sublingual, ha demostrado beneficios clínicos que avalan su uso en los grados persistentes moderado-grave de rinitis y persistente leve y moderada de asma, pero contraindicada para fenotipos graves de asma⁽⁴³⁾. Se recomienda como estrategia asociada a la farmacoterapia y al control ambiental de alérgenos y de manera ideal en pacientes en que coexisten asma y rinitis con sensibilidad alérgica demostrada a alérgenos inevitables⁽⁴⁴⁾. El uso de los nuevos biológicos (omalizumab, dupilumab, mepolizumab y benralizumab) se

reserva para formas graves de asma alérgica, con corticorresistencia comprobada⁽⁴⁵⁾ y muestra beneficios en la comorbilidad nasosinusal, especialmente en rinosinusitis crónica alérgica con poliposis⁽⁴⁶⁾. La estrategia de tratamiento para los distintos fenotipos no alérgicos de rinitis y asma es más limitada. Para ellos, se necesita un mejor entendimiento de sus mecanismos fisiopatogénicos para el desarrollo de nuevas terapias y, en especial, biofármacos. Una visión panorámica del tratamiento de la rinitis y al asma se observa en la figura 2.

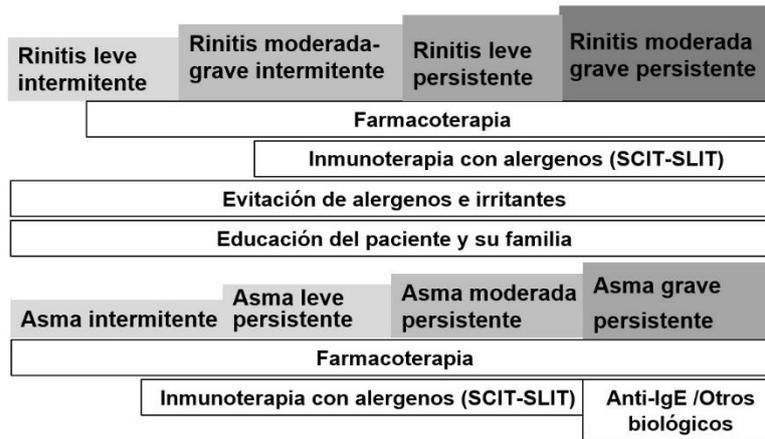


Figura N° 2. Visión panorámica del tratamiento conjunto de la rinitis y el asma.

CONCLUSIONES

Rinitis y asma representan la enfermedad de una “vía aérea única”. Las evidencias clínicas y fármaco-económicas indican que la existencia de rinitis condiciona una mayor gravedad del asma y una repercusión desfavorable en los costos directos e indirectos necesarios para su control. La consideración de este modelo integrado tiene connotaciones diagnósticas y terapéuticas que deben ser consideradas por los médicos para evitar un abordaje fragmentado de la rinitis y el asma. El tratamiento conjunto y simultáneo de ambas patologías, cuando coexisten, es la conducta médica más aceptada e indispensable para lograr el mejor resultado terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(10):1964-78. doi: 10.1111/all.13496.
2. Mullol J, Del Cuvillo A, Lockey RF. Rhinitis phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(5):1492-1503. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.004.
3. Cruz A. The "united airways" require an holistic approach to management. *Allergy* 2005;60: 871-74. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00858.x.
4. Agresta MF, Saranz RJ, Lozano NA, Lozano A. Relación entre rinitis y asma: ¿esta todo dicho? [The relationship between rhinitis and asthma: is that all?]. *Rev Fac Cien*

Med Univ Nac Cordoba. 2014;71(2):111-21. Spanish. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/9081>

5. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, Kalil J, Agondi RC. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016 May 11;9:93-100. doi: 10.2147/JAA.S81541.
6. Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Ponzio MF, Cruz AA. Subclinical lower airways correlates of chronic allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2017 Aug;47(8):988-997. doi: 10.1111/cea.12938.
7. Licari A, Manti S, Ciprandi G. What are the effects of rhinitis on patients with asthma? *Expert Rev Respir Med*. 2019 Jun;13(6):503-505. doi: 10.1080/17476348.2019.1604227.
8. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, Klimek L, Pfaar O, Wallace D, Ansotegui I, Agache I, Bedbrook A, Bergmann KC, Bewick M, Bonninaud P, Bosnic-Anticevich S, Bossé I, Bouchard J, Boulet LP, Brozek J, Brusselle G, Calderon MA, Canonica WG, Caraballo L, Cardona V, Casale T, Cecchi L, Chu DK, Costa EM, Cruz AA, Czarlewski W, D'Amato G, Devillier P, Dykewicz M, Ebisawa M, Fauquet JL, Fokkens WJ, Fonseca JA, Fontaine JF, Gemiciglu B, van Wijck RG, Haahtela T, Halken S, Ierodiakonou D, Jinuma T, Ivancevich JC, Jutel M, Kaidashev I, Khaitov M, Kalayci O, Kleine Tebbe J, Kowalski ML, Kuna P, Kvedariene V, La Grutta S, Larenas-Linnemann D, Lau S, Laune D, Le L, Lieberman P, Lodrup Carlsen KC, Lourenço O, Marien G, Carreiro-Martins P, Melén E, Menditto E, Neffen H, Mercier G, Mosques R, Mullol J, Muraro A, Namazova L, Novellino E, O'Hehir R, Okamoto Y, Ohta K, Park HS, Panzner P, Passalacqua G, Pham-Thi N, Price D, Roberts G, Roche N, Rolland C, Rosario N, Ryan D, Samolinski B, Sanchez-Borges M, Scadding GK, Shamji MH, Sheikh A, Bom AT, Toppila-Salmi S, Tsiligianni I, Valentin-Rostan M, Valiulis A, Valovirta E, Ventura MT, Walker S,

Waserman S, Yorgancioglu A, Zuberbier T; Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jan;145(1):70-80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049. Epub 2019 Oct 15. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jun;149(6):2180.

9. Eriksso J, Bjerg A, Lötvall J, Wennergren G, Rönmark E, Torén K, Lundbäck B. Rhinitis phenotypes correlate with different symptom presentation and risk factor patterns of asthma. *Respir Med*. 2011 Nov;105(11):1611-21. doi: 10.1016/j.rmed.2011.06.004.
10. Togias A, Gergen PJ, Hu JW, Babineau DC, Wood RA, Cohen RT, Makhija MM, Khurana Hershey GK, Kerckmar CM, Gruchalla RS, Liu AH, Wang E, Kim H, Lamm CI, Bacharier LB, Pillai D, Sigelman SM, Gern JE, Busse WW. Rhinitis in children and adolescents with asthma: Ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Mar;143(3):1003-1011.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.041.
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 updated). Mayo 2023. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>.
12. Denton E, Bousquet J. Quality of Life in Combined Asthma and Rhinitis: The Impact of Sniff, Sneeze, and Wheeze. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Mar;10(3):853-854. doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.001.
13. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, Pandis I, Bansal AT, Bel EH, Auffray C, Compton CH, Bisgaard H, Bucchioni E, Caruso M, Chanez P, Dahlén

- B, Dahlen SE, Dyson K, Frey U, Geiser T, Gerhardsen de Verdier M, Gibeon D, Guo YK, Hashimoto S, Hedlin G, Jeyasingham E, Hekking PP, Higenbottam T, Horváth I, Knox AJ, Krug N, Erpenbeck VJ, Larsson LX, Lazarinis N, Matthews JG, Middelveld R, Montuschi P, Musial J, Myles D, Pahus L, Sandström T, Seibold W, Singer F, Strandberg K, Vestbo J, Vissing N, von Garnier C, Adcock IM, Wagers S, Rowe A, Howarth P, Wagener AH, Djukanovic R, Sterk PJ, Chung KF; U-BIOPRED Study Group. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015 Nov;46(5):1308-21. doi: 10.1183/13993003.00779-2015. Epub 2015 Sep 10. Erratum in: *Eur Respir J*. 2017 Jun 22;49(6).
14. Vandenplas O, Dramaix M, Joos G, Louis R, Michils A, Verleden G, Vincken W, Vints AM, Herbots E, Bachert C. The impact of concomitant rhinitis on asthma-related quality of life and asthma control. *Allergy*. 2010 Oct;65(10):1290-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02365.x.
15. de Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PL. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax*. 2012 Jul;67(7):582-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201168.
16. Padilla J, Uceda M, Ziegler O, Lindo F, Herrera-Pérez E, Huicho L. Association between allergic rhinitis and asthma control in Peruvian school children: a cross-sectional study. *Biomed Res Int*. 2013;2013:861213. doi: 10.1155/2013/861213.
17. Pereira AM, Morais-Almeida M, Santos N, Nunes C, Bousquet J, Fonseca JA. Severity of rhinitis and wheezing is strongly associated in preschoolers: A population-based study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Nov;26(7):618-27. doi: 10.1111/pai.12430.
18. Oka A, Matsunaga K, Kamei T, Sakamoto Y, Hirano T, Hayata A, Akamatsu K, Kikuchi T, Hiramatsu M, Ichikawa T, Nakanishi M, Minakata Y, Yamamoto N. Ongoing allergic rhinitis impairs asthma control by enhancing the lower airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Mar-Apr;2(2):172-8. doi: 10.1016/j.jaip.2013.09.018.
19. Deliu M, Belgrave D, Simpson A, Murray CS, Kerry G, Custovic A. Impact of rhinitis on asthma severity in school-age children. *Allergy*. 2014 Nov;69(11):1515-21. doi: 10.1111/all.12467.
20. Stern J, Chen M, Fagnano M, Halterman JS. Allergic rhinitis co-morbidity on asthma outcomes in city school children. *J Asthma*. 2023 Feb;60(2):255-261. doi: 10.1080/02770903.2022.2043363.
21. Baiardini I, Fasola S, La Grutta S, Trucco E, Canonica GW, Braidó F. Rhinitis and Asthma Patient Perspective (RAPP): Clinical Utility and Predictive Value. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Mar;10(3):846-852.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.025
22. Halpern MT, Schmier JK, Richner R, Guo C, Togiás A. Allergic rhinitis: a potential cause of increased asthma medication use, costs, and morbidity. *J Asthma*. 2004 Feb;41(1):117-26. doi: 10.1081/jas-120026069.
23. Thomas M, Kocovar VS, Zhang Q, Yin DD, Price D. Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics*. 2005 Jan;115(1):129-34. doi: 10.1542/peds.2004-0067.
24. Belhassen M, Demoly P, Bloch-Morot E, de Pouvourville G, Ginoux M, Chartier A, Laforest L, Serup-Hansen N, Toussi M, Van Ganse E. Costs of perennial allergic rhinitis and allergic asthma increase with severity and poor disease control. *Allergy*. 2017 Jun;72(6):948-958. doi: 10.1111/all.13098.
25. van Vliet D, Essers BA, Winkens B, Heynens JW, Muris JW, Jöbsis O, Dompeling E. Longitudinal Relationships between Asthma-Specific Quality of Life and Asthma Control in Children; The Influence of Chronic Rhinitis. *J Clin Med*. 2020 Feb 18;9(2):555. doi: 10.3390/jcm9020555.
26. Kirtsreesakul V, Hararuk K, Leelapong J, Ruttanaphol S. Clinical efficacy of nasal steroids on nonallergic rhinitis and the associated inflammatory cell phenotypes. *Am J Rhinol Allergy*. 2015 Sep-Oct;29(5):343-9. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4234.
27. Daley-Yates PT, Larenas-Linnemann D, Bhargava C, Verma M. Intranasal Corticosteroids: Topical Potency, Systemic Activity and Therapeutic Index. *J Asthma Allergy*. 2021 Sep 8;14:1093-1104. doi: 10.2147/JAA.S321332.
28. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2013;68(5):569-79. doi: 10.1111/all.12124.
29. Oka A, Hirano T, Yamaji Y, Ito K, Oishi K, Edakuni N, Kawano R, Matsunaga K. Determinants of Incomplete Asthma Control in Patients with Allergic Rhinitis and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jan-Feb;5(1):160-164. doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.002.
30. Kersten ET, van Leeuwen JC, Brand PL, Duiverman EJ, de Jongh FH, Thio BJ, Driessen JM. Effect of an intranasal corticosteroid on exercise induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Jan;47(1):27-35. doi: 10.1002/ppul.21511.
31. Kessel A, Halloun H, Bamberger E, Kugelman A, Toubi E. Abnormal spirometry in children with persistent allergic rhinitis due to mite sensitization: the benefit of nasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Feb;19(1):61-6. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00588.x.
32. Kessel A. The impact of intranasal corticosteroids on lung function in children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Sep;49(9):932-7. doi: 10.1002/ppul.22912.
33. Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, Mastropasqua B, Chiapparino A, Testi R. Once daily intranasal fluticasone propionate (200 micrograms) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Aug;98(2):274-82. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70150-1.
34. Sandrini A, Ferreira IM, Jardim JR, Zamel N, Chapman KR. Effect of nasal triamcinolone acetonide on lower airway inflammatory markers in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2):313-20. doi: 10.1067/mai.2003.64.
35. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):466-76. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
36. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, Brignardello-Petersen R, Canonica GW, Casale T, Chavannes NH, Correia de Sousa J, Cruz AA, Cuello-Garcia CA, Demoly P, Dykewicz M, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Florez ID, Fokkens W, Fonseca J, Hellings PW, Klimek L, Kowalski S, Kuna P, Laisaar KT, Larenas-Linnemann DE, Lødrup Carlsen KC, Manning PJ, Meltzer E, Mullol J, Muraro A, O'Hehir R, Ohta K, Panzner P, Papadopoulos N, Park HS, Passalacqua G, Pawankar R, Price D, Riva JJ, Roldán Y, Ryan D, Sadeghirad B, Samolinski B, Schmid-Grendelmeier P, Sheikh A, Togiás A, Valero A, Valiulis A, Valovirta E, Ventresca M, Wallace D, Wasserman S, Wickman M, Wiercioch W, Yepes-Nuñez JJ, Zhang L, Zhang Y, Zidarn M, Zuberbier T, Schünemann HJ. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):950-958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
37. Greenberger PA. Will a nasal corticosteroid improve control for patients with step 3 or higher persistent asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;135(3):710-1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1910.
38. Crisci CD, Arduoso LRF. A Precision Medicine Approach to Rhinitis Evaluation and Management. *Curr Treat Options Allergy*. 2020;7(1):93-109. doi: 10.1007/s40521-020-00243-1
39. Ogulur I, Pat Y, Ardıclı O, Barletta E, Cevhertas L, Fernandez-Santamaria R, Huang M, Bel Imam M, Koch J, Ma S, Maurer DJ, Mitamura Y, Peng Y, Radzikowska U, Rinaldi AO, Rodríguez-Coira J, Satitsuksanoa P, Schneider SR, Wallimann A, Zhakparov D, Ziadlou R, Brügggen MC, van de Veen W, Sokolowska M, Baerenfaller K, Zhang L, Akdis M, Akdis CA. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases. *Allergy*. 2021 Dec;76(12):3659-3686. doi: 10.1111/all.15089.
40. Arduoso LRF, Neffen HE, Fernández-Caldas E, Saranz RJ, Parisi CAS, Tolcachier A, Cicerán A, Smith S, Máspero JF, Nardacchione N, Marino D. Intervención ambiental en las enfermedades respiratorias [Environmental intervention in respiratory disease]. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(2):123-136. Spanish.
41. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, Dinakar C, Ellis AK, Finegold I, Golden DBK, Greenhawt MJ, Hagan JB, Horner CC, Khan DA, Lang DM, Larenas-Linnemann DES, Lieberman JA, Meltzer EO, Oppenheimer JJ, Rank MA, Shaker MS, Shaw JL, Steven GC, Stukus DR, Wang J; Chief Editor(s); Dykewicz MS, Wallace DV; Joint Task Force on Practice Parameters; Dinakar C, Ellis AK, Golden DBK, Greenhawt MJ, Horner CC, Khan DA, Lang DM, Lieberman JA, Oppenheimer JJ, Rank MA, Shaker MS, Stukus DR, Wang J; Workgroup Contributors; Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, Finegold I, Hagan JB, Larenas-Linnemann DES, Meltzer EO, Shaw JL, Steven GC. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Oct;146(4):721-767. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.007.
42. Juel-Berg N, Darling P, Bolvig J, Foss-Skiftesvik MH, Halken S, Winther L, Hansen KS, Askjaer N, Heegaard S, Madsen AR, Opstrup MS. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2017 Jan 9;31(1):19-28. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4397.
43. Bousquet J, Pfaar O, Agache I, Bedbrook A, Akdis CA, Canonica GW, Chivato T, Al-Ahmad M, Abdul Latiff AH, Ansotegui IJ, Bachert C, Baharuddin A, Bergmann KC, Bindslev-Jensen C, Bjermer L, Bonini M, Bosnic-Anticevich S, Bosse I, Brough HA, Brussino L, Calderon MA, Caraballo L, Cardona V, Carreiro-Martins P, Casale T, Cecchi L, Cepeda Sarabia AM, Chkhartishvili E, Chu DK, Cirule I, Cruz AA, Czarlewski W, Del Giacco S, Demoly P, Devillier P, Dokic D, Durham SL, Ebisawa M, El-Gamal Y, Emuzyte R, Gamkrelidze A, Fauquet JL, Fiocchi A, Fokkens WJ, Fonseca JA, Fontaine JF, Gawlik R, Gelincik A, Gemiciglu B, Gereda JE, Gerth van Wijk R, Gomez RM, Gotua M, Grisle I, Guzmán MA, Haahtela T, Halken S, Heffler E, Hoffmann-Sommergruber K, Hossny E, Hrubisko M, Irani C, Ivancevich JC, Ispayeva Z, Julge K, Kaidashev I, Kalayci O, Khaïtov M, Klimek L, Knol E, Kowalski ML, Kraxner H, Kull I, Kuna P, Kvedariene V, Kritikos V, Lauerma A, Lau S, Laune D, Levin M, Larenas-Linnemann DE, Lodrup Carlsen KC, Lombardi C, Lourenço OM, Mahboub B, Malling HJ, Manning P, Marshall GD, Melén E, Meltzer EO, Miculinic N, Milenkovic B, Moin M, Montefort S, Morais-Almeida M, Mortz CG, Mösges R, Mullol J, Namazova Baranova L, Neffen H, Nekam K, Niedostrytko M, Odemyr H, O'Hehir RE, Ollert M, O'Mahony L, Ohta K, Okamoto Y, Okubo K, Pajno GB, Palomares O, Palkonen S, Panzner P, G Papadopoulos N, Park HS, Passalacqua G, Patella V, Pawankar R, Pham-Thi N, Plavec D, Popov TA, Recto M, Regateiro FS, Riggioni C, Roberts G, Rodriguez-Gonzales M, Rosario N, Rottem M, Rouadi PW, Ryan D, Samolinski B, Sanchez-Borges M, Serpa FS, Sastre J, Scadding GK, Shamji MH, Schmid-

Grendelmeier P, Schünemann HJ, Sheikh A, Scichilone N, Sisul JC, Sofiev M, Solé D, Sooronbaev T, Soto-Martinez M, Soto-Quiros M, Sova M, Schwarze J, Skypala I, Suppli-Ulrik C, Taborda-Barata L, Todo-Bom A, Torres MJ, Valentin-Rostan M, Tomazic PV, Valero A, Toppila-Salmi S, Tsiligianni I, Untersmayr E, Urrutia-Pereira M, Valiulis A, Valovirta E, Vandenplas O, Ventura MT, Vichyanond P, Wagenmann M, Wallace D, Walusiak-Skorupa J, Wang Y, Wasserman S, Wong GW, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zernotti M, Zhang L, Zidarn M, Zuberbier T, Jutel M. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy*. 2021 Jun 9;11(4):e12014. doi: 10.1002/clin.12014.

44. Comité Nacional de Alergia de la Sociedad Argentina de Pediatría; Saranz RJ, Lozano A, Cáceres ME, Arnolt RG, Máspero JF, Bozzola CM, Neffen HE, Croce VH, Gualtier O, Procopio N. Inmunoterapia con alérgenos para la prevención y el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias de la infancia [Allergen immunotherapy for prevention and treatment of respiratory allergy in childhood]. *Arch Argent Pediatr*. 2010 Jun;108(3):258-65. Spanish. doi: 10.1590/S0325-00752010000300020.

45. Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2022 May;52(5):616-627. doi: 10.1111/cea.14112.

46. Geng B, Dilley M, Anterasian C. Biologic Therapies for Allergic Rhinitis and Nasal Polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021 Jun 10;21(6):36. doi: 10.1007/s11882-021-01013-y.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

Conflicto de interés:

Ninguno.

Fuentes de apoyo:

Este trabajo científico de revisión se realizó con financiación de la Secretaría de Investigación y Vinculación Tecnológica de la Universidad Católica de Córdoba.

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.
