



SEMANA DE CONGRESOS Y JORNADAS NACIONALES
DE PEDIATRÍA 2019

1° Congreso de Alergia e Inmunología en Pediatría

Buenos Aires, 22, 23, 24 de mayo de 2019

Mesa Redonda: **Patología respiratoria ¿Cuándo es alérgica?**

Miércoles 22 de mayo de 2019

14:45-16:15 hs

De la Rinitis al Asma: Implicancias Fisiopatológicas y Clínicas

Dr. Ricardo J. Saranz

Clínica Universitaria Reina Fabiola

Cátedra de Inmunología-Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad Católica de Córdoba

rsaranz@arnet.com.ar





Universidad Católica de Córdoba

Facultad de Ciencias de la Salud- Cátedra de Inmunología

Clínica Universitaria Reina Fabiola - Servicio de Alergia e Inmunología

“Evaluación de la Enfermedad Alérgica Respiratoria: El Concepto de Unidad de la Vía Aérea”

Proyecto de Investigación aprobado por la Secretaría de Investigación de la UCC



Dr. Ricardo J. Saranz



Dr. Alejandro Lozano



Dra. Natalia A. Lozano



Dra. Laura V. Sasia



Dra. Graciela Alegre



Dra. Yanina Berardi



Dra. Paula Robredo



Biol. Marina Ponzio



Dra. Vanina Marini



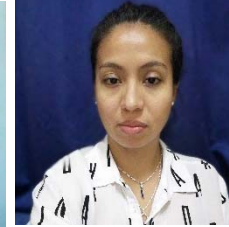
Tec. Eugenia Cón cari



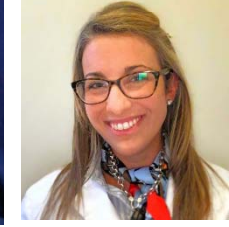
Dr. Luciano Ianiero



Dra. Fernanda Agresta



Dra. Ana G. Sosa



Dra. Pilar Bovina M

Colaboradores Extranjeros



Dr. Alvaro A. Cruz

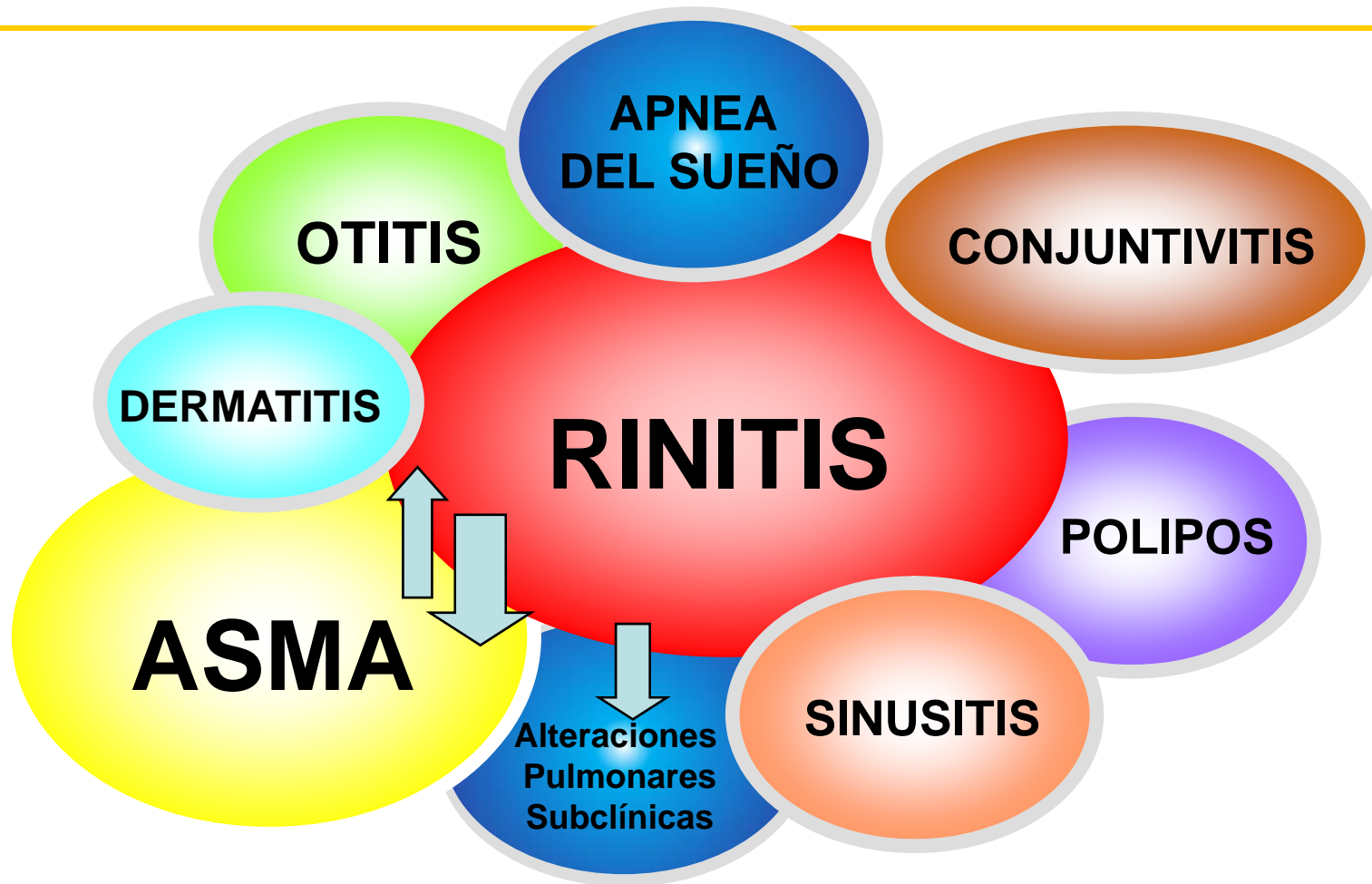


Dr. Anatonio Valero



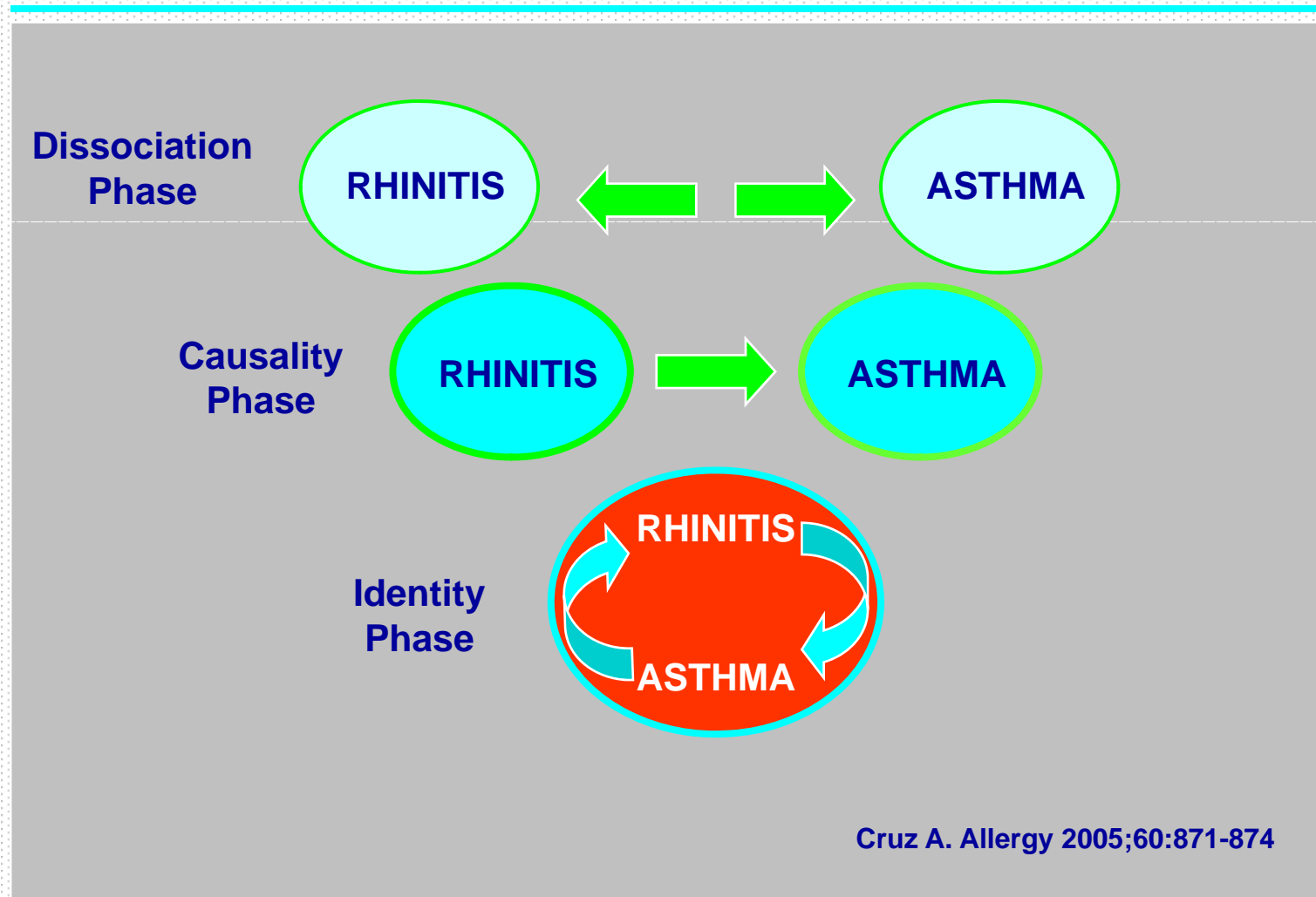
Dr. José A. Castro Rodríguez

Rinitis Alérgica y sus Co-morbididades



Modificado de Lozano et al. Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. *Arch Arg Pediatr* 2009;107:67-81.

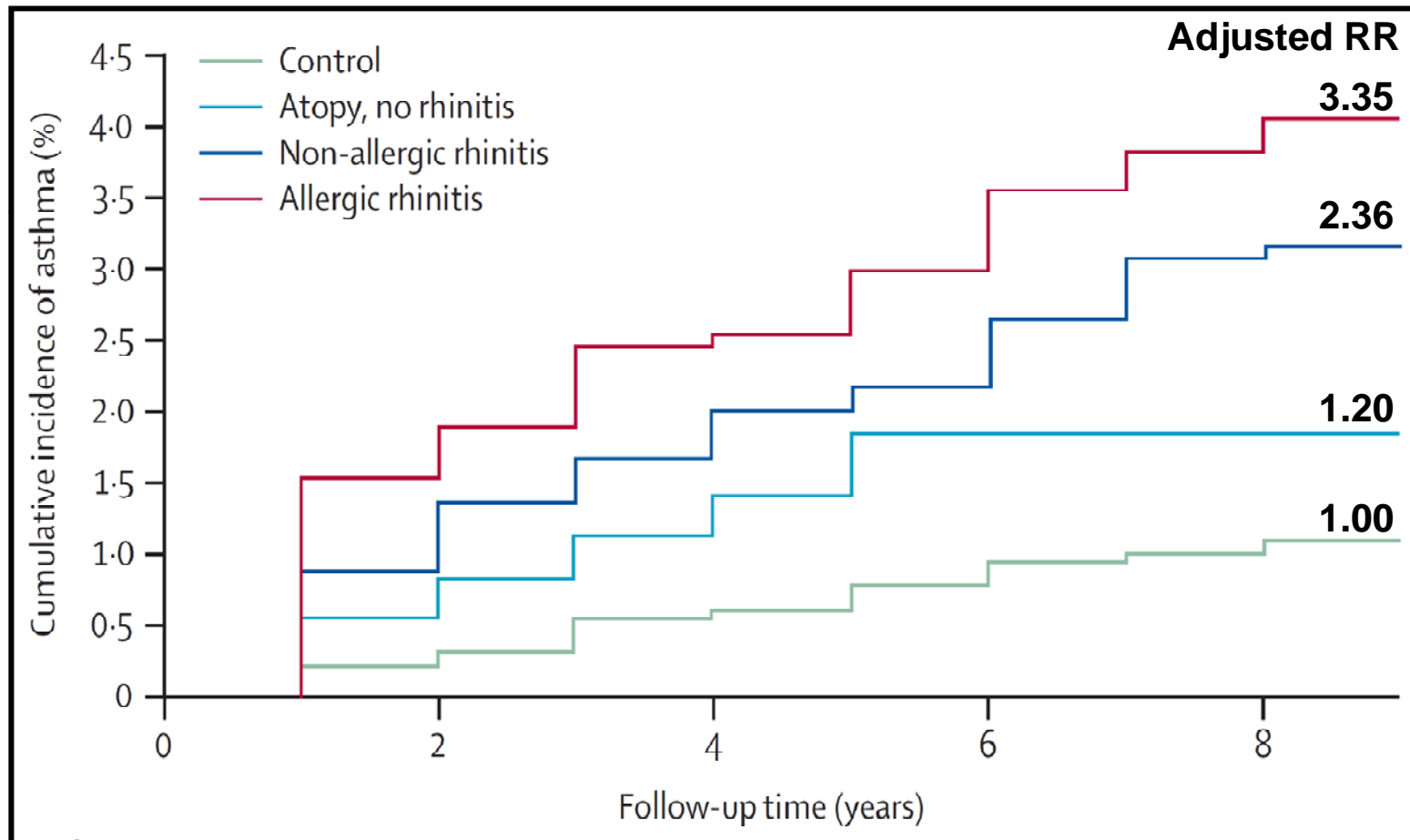
Fases Evolutivas de la Relación entre Rinitis y Asma



Relación Epidemiológica entre Rinitis y Asma



Rhinitis and Onset of Asthma: A Longitudinal Population-Based Study



Impacto Pulmonar Subclínico de la Rinitis



Síntomas de rinitis

The image features a 3D-rendered iceberg floating in a blue sea. The top of the iceberg, which is above the water line, is labeled 'Síntomas de rinitis' in pink text. The much larger, submerged portion of the iceberg is labeled with three terms in yellow text: 'Hiperreactividad bronquial', 'Alteración de la función pulmonar', and 'Inflamación endobronquial'. The background is a simple gradient from light blue at the top to dark blue at the bottom, representing the sky and the water respectively.

Hiperreactividad bronquial

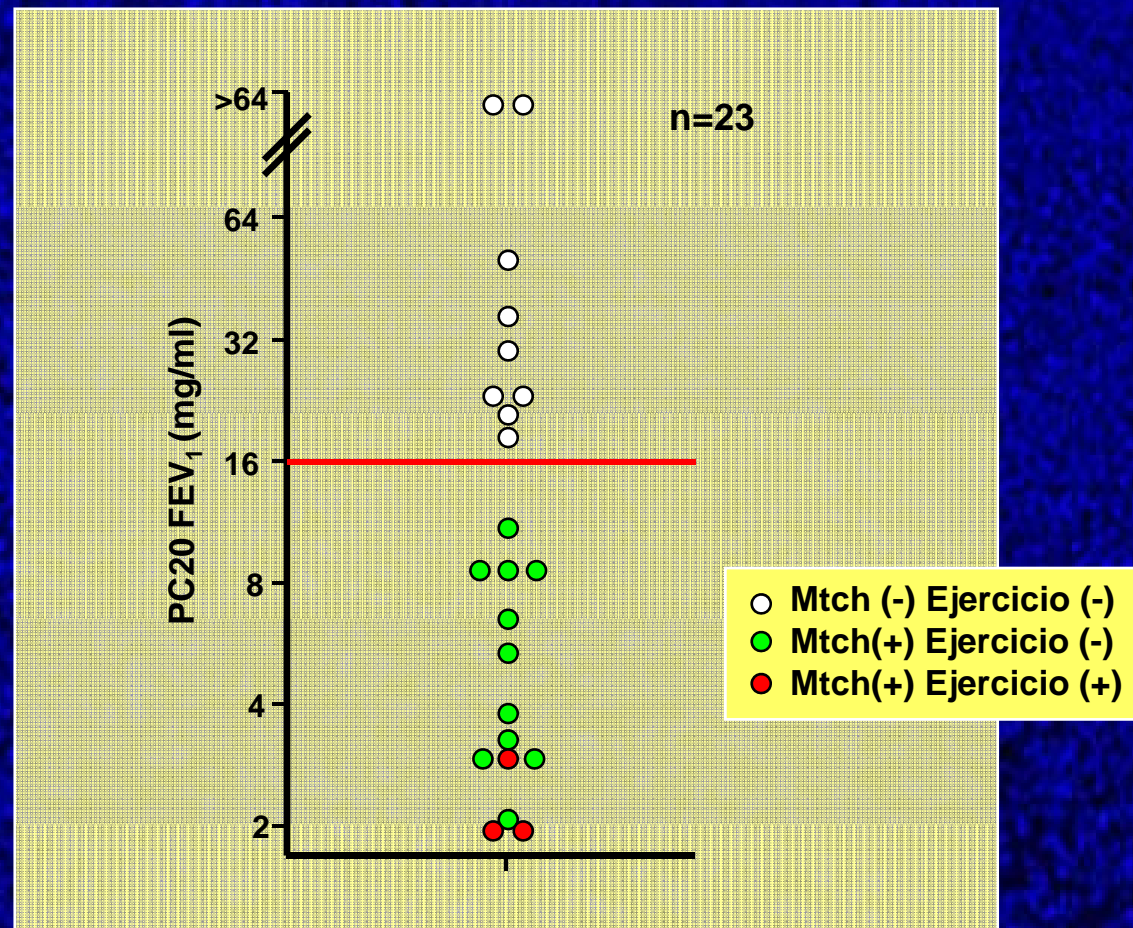
Alteración de la
función pulmonar

Inflamación
endobronquial

Prevalencia de HRB en Rinitis

Referencia	n	Rinitis*	Edad**	PPB	Prevalencia
Cockcroft DW et al <i>Clin Allergy 1977</i>	23	P – E	20 - 62	Metacolina	22,0%
Ramsdale EH et al <i>JACI 1985</i>	25	P – E	33	Metacolina Aire frio	40,0%
Madonini E et al <i>JACI 1987</i>	27	E	20,3	Carbacol	48,1%
Braman S et al <i>Chest 1987</i>	40	E	27,4	Metacolina	40,0%
Saranz RJ et al <i>JACI 1997</i>	42	P – E	14,1	Metacolina	57,0%
	23	P – E	14,3	Ejercicio	13,0%
Prieto L et al <i>Eur Respir J 2001</i>	28	P – E	30,9	Metacolina	39,0%
	28	P – E	30,9	AMP	36,0%
Choi SH et al <i>Allergy 2007</i>	83	P – E	4 - 6	Metacolina	32,5%
Cirillo I et al <i>Allergy 2009</i>	342	P – E	23,6	Metacolina	28,1%
Kim SW <i>Am J Rhinol Allerg 2013</i>	176	P-E	6-15	Metacolina	55,7%
	51	RNA	6-15	Metacolina	25,5%
Wang Q et al <i>J Thorac Dis 2015</i>	377	P-E	28	Metacolina	12,2%
	262	RNA	29,8	Metacolina	6,1%

Reactividad Bronquial a la Metacolina y Ejercicio en Niños con Rinitis Alérgica



Prevalencia de Alteraciones Espirométricas en Rinitis según diferentes estudios

Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Ponzio M, Cruz AA. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(8):988-997.

Referencia	n	Rinitis	Edad	Prevalencia alteración funcional	Parámetro funcional más afectado
Ciprandi G et al <i>Allergy</i> 2008	392	P – E	20-49*	87%	FEF25-75% (<80%)
Ciprandi G et al <i>Clin Exp Allergy</i> 2010	200	P – E	8-16*	42%	FEF25-75% (<80%)
Ciprandi G et al <i>Laryngoscope</i> 2010	1539	P – E	17-56*	23%	FEF25-75% (<75%)
Mohammad Y et al <i>Prim Care Respir J</i> 2011	60	P – E	28± 9**	16,2%	FEF25-75% (<65%)
Ciprandi G et al <i>Allergy</i> 2011	1469	P – E	18-48*	17,8%	FEF25-75% (<65%)
Ianiero L et al <i>Arch Argent Ped</i> 2013	84	P – E	6-18*	25%	FEV1/FVC (<80%)
Kessel A et al <i>Pediatr Pulmonol</i> 2013	202	P – E	11.6±3,4**	26,3%	FEF25-75% (<80%)
Saranz RJ et al <i>Allergol Immunopath</i> 2016	189	RA-RNA	11.36±3,4**	22,2%	FEV1/FVC (<80%)

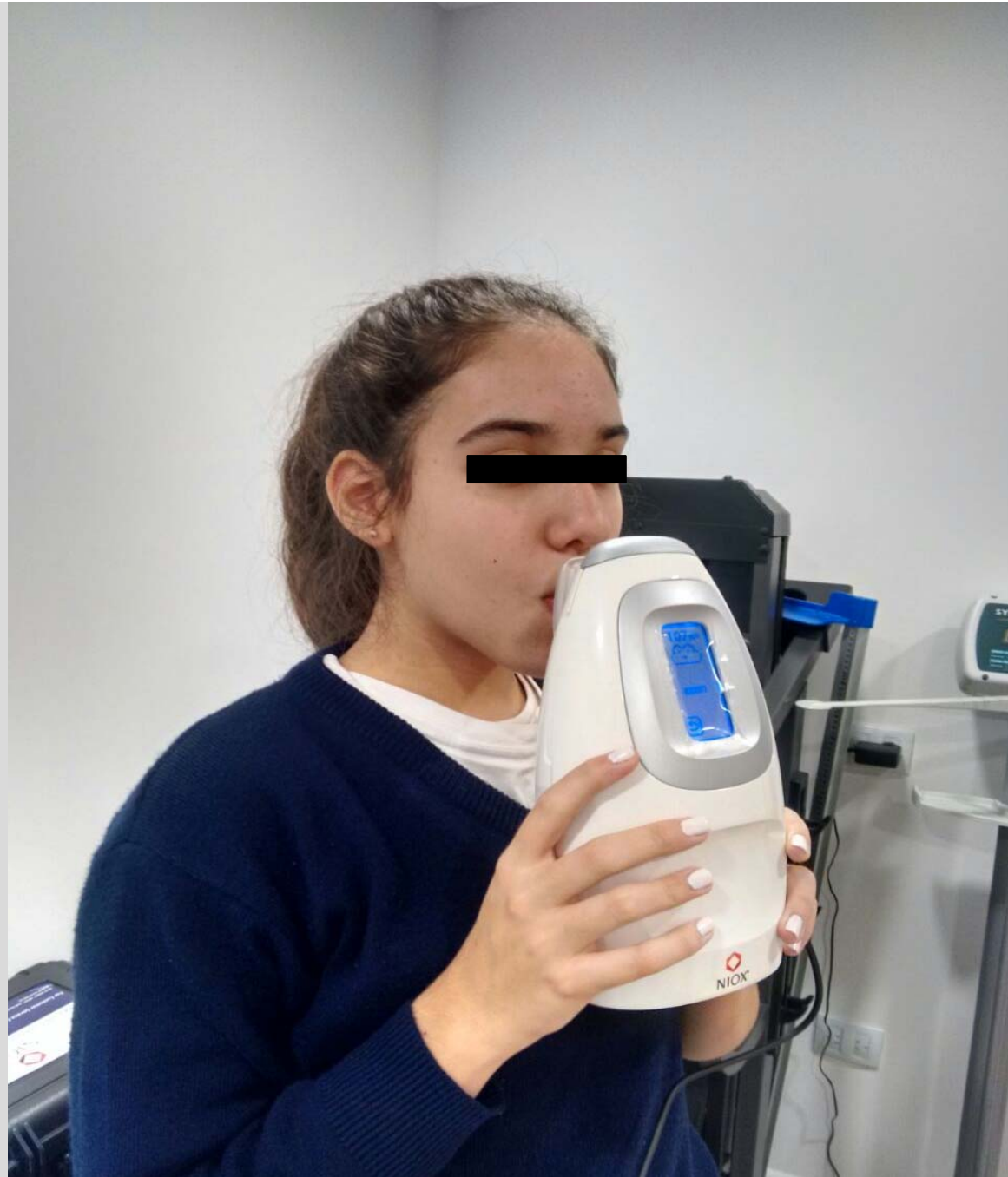
P: Perenne; E: Estacional; RA: Rinitis alérgica; RNA: Rinitis no alérgica; * Años (rango); **Años (Media ± DS)

Análisis de la Función Pulmonar en Niños y Adolescentes (sin asma) en relación al Grado de Rinitis (ARIA)

Variable	IL (n=23)	IMG (n=25)	PL (n=43)	PMG (n=99)	p-valor grado de rinitis	p-valor frecuencia de síntomas	p-valor gravedad de síntomas	p-valor Atópicos
FVC (% alterados <80%)	1.7 ^b	3.9 ^b	0.0 ^b	9.9 ^a	0.0058	0.1828	0.0047	0.0157 (OR=9.1)
FEV1 (% alterados <80%)	2.0 ^b	6.9 ^b	0.0 ^b	12.5 ^a	0.0009	0.3194	0.0005	0.0404 (OR=4.8)
FEV1/FVC (% alterados <80%)	0.0	13.2	8.3	7.5	0.1191	0.6713	0.0587	0.2161
FEF 25-75% (% alterados <65%)	0.0	10.0	5.0	10.2	0.0784	0.3224	0.0543	0.0658
Función pulmonar alterada (%)	4.1^b	17.5^b	13.1^b	30.3^a	0.0086	0.0257	0.0353	0.2802
% pacientes con respuesta broncodilatadora (+)	0.0 ^b	9.3 ^a	4.9 ^b	10.8 ^a	0.0476	0.1860	0.0456	0.6320

IL: Rinitis Intermitente leve; IMG: Rinitis intermitente moderada-grave; PL: Rinitis persistente leve; PMG: Rinitis persistente moderada-grave

Saranz RJ, Lozano A y cols. (Rev Fac Ciencias Med UNC 2019 en prensa).



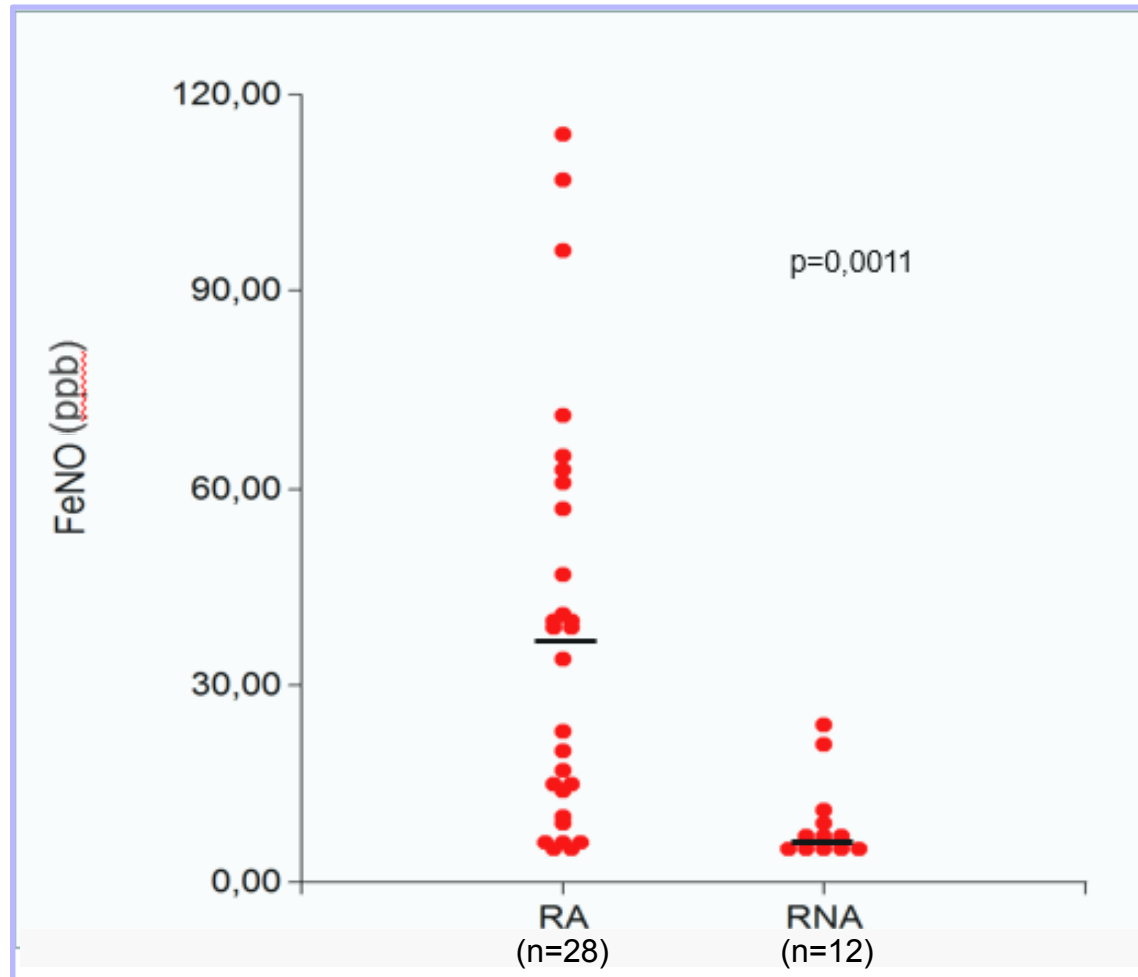
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba

Estudios de análisis de la Fracción Exhalada de Óxido Nítrico (FeNO) en Rinitis

Referencia	n	Rinitis	Edad	Resultados más relevantes
Chawes BL K y cols. <i>JACI 2010</i>	290	RA vs RNA vs GC	7	FeNO más elevada en RA vs RNA y grupo control (GC) (p<0.001)
Makris MP y cols. <i>Iran J Allergy Asthma Immunol 2011</i>	26	RAE	16-47*	FeNO se incrementó en RA con HRB a la metacolina durante la estación polínica
Lee KJ y cols. <i>Clin Exp Otorhinol 2012</i>	35 34	RAP vs GC	22.7±8.7** 26.9±11.0**	Mayor FeNO en RA vs grupo control (p=0.003)
Kalpaklioglu AF y cols. <i>Am J Rhinol Allergy 2012</i>	171	RA vs RNA	32.6 ± 3.2**	RA mayores niveles de FeNO que RNA
Ciprandi G y cols. <i>Am J Rhinol Allergy 2014</i>	298	RAP y RAE	28.9 ± 6.0**	HRB a la metacolina se asoció con niveles > 25ppb de FeNO
Gupta N y cols. <i>Lung India 2014</i>	90	RA vs RNA vs Asma vs GC	6-38*	FeNO mayor en RA que RNA pero menores que asma alérgica y no alérgica
Kim YH y cols. <i>Allergy Asthma Immunol Res 2014</i>	196	RAP y RAE	7.9-11.1*	Grupo RA > FeNO que el grupo control (P=0,005) pero < que asma (P < 0.0001)
Di Cara G y cols. <i>Pediatr Allergy Immunol 2014</i>	109	RAP -RAE	7-13*	Todos los niños con RA que desarrollaron asma a los 5 años (21 de 109) tuvieron una FeNO inicial >35 ppb.
Saranz RJ y cols. <i>Alergia Mex 2019 (en prensa)</i>	40	RA vs RNA	6-18	Grupo RA > FeNO que RNA (p=0,0011)

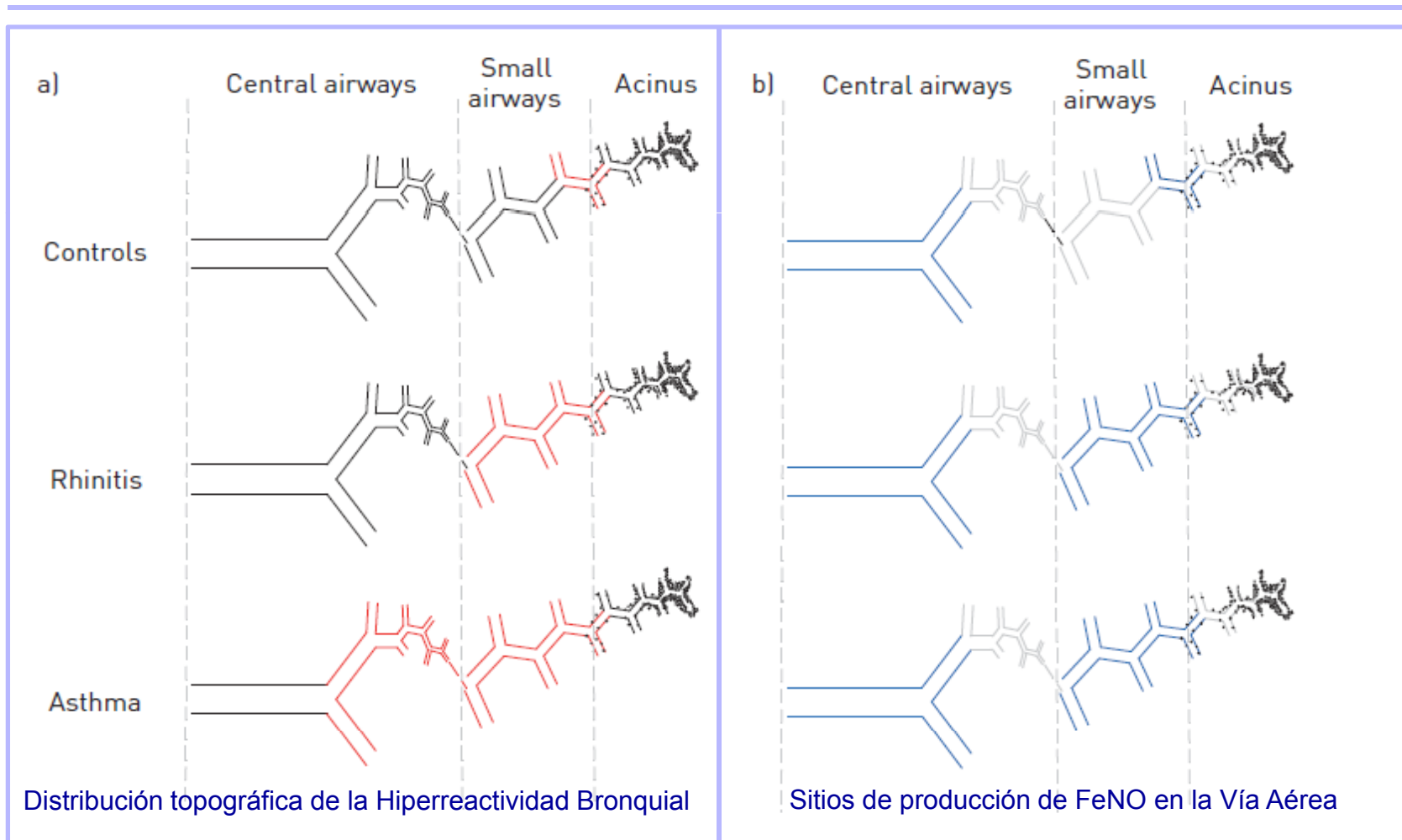
Modificado de Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA et al. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(8):988-997.

Distribución de los valores de la FeNO entre pacientes con rinitis alérgica (RA) y no alérgica (RNA)

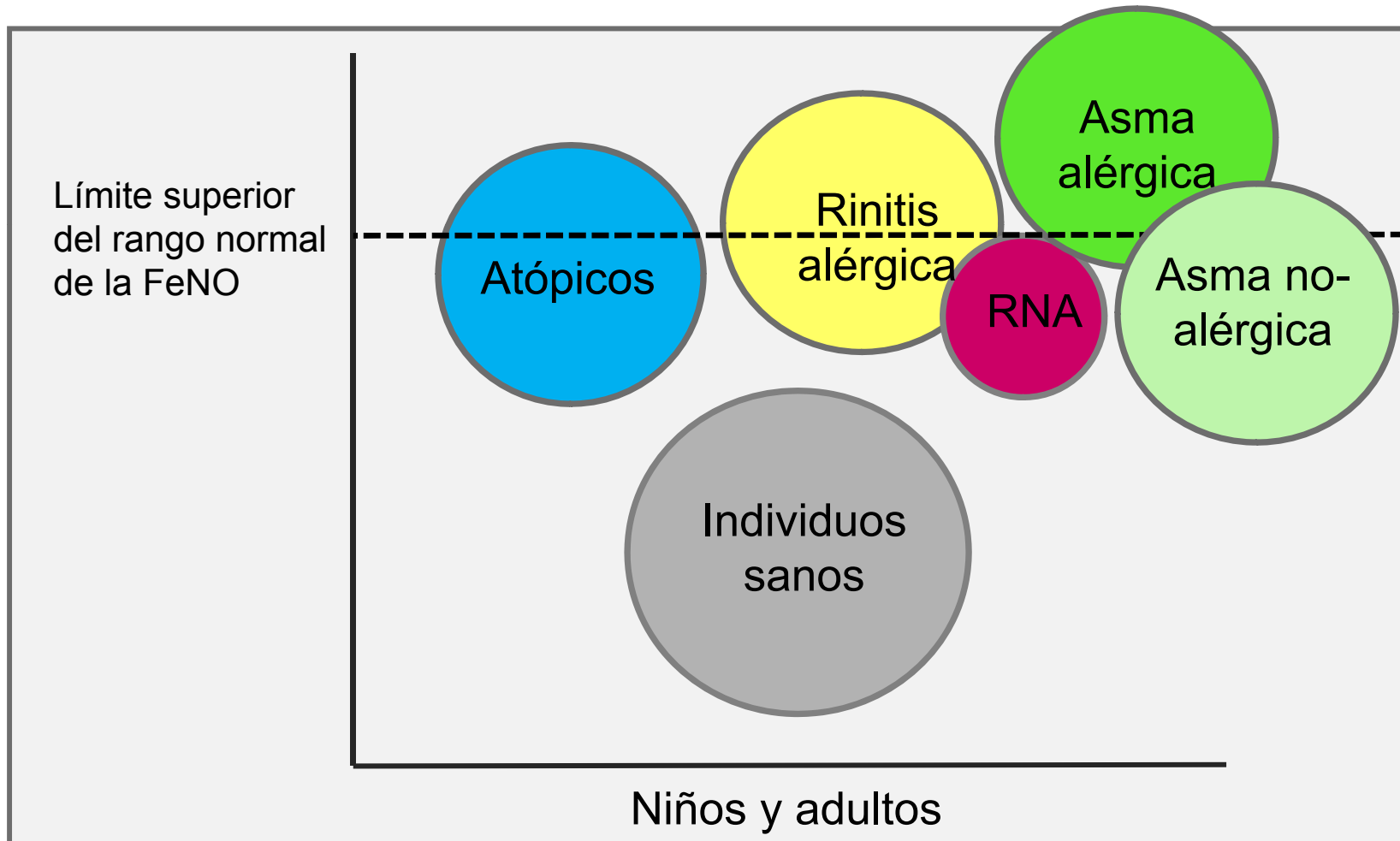


Saranz RJ y cols. *Alergia Mex* 2019 (enviado para publicación)

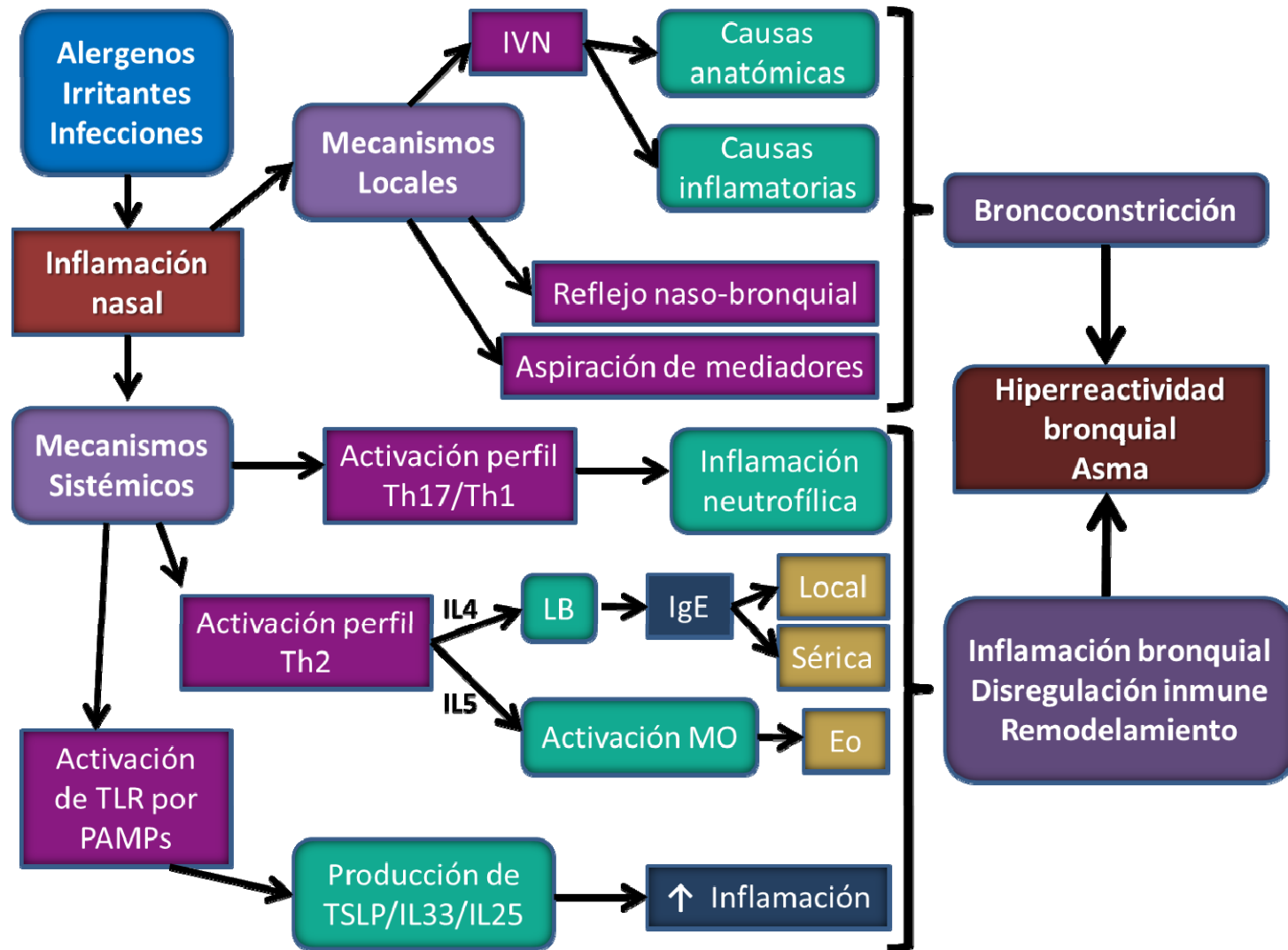
Distribución Topográfica de la HRB y de la producción de FeNO en pacientes con Rinitis Alérgica y Asma



Efecto de la Atopia y la Rinitis sobre la Fracción Exhalada de Oxido Nítrico



Probables Mecanismos de Relación entre Enfermedad Rinosinusal, HRB y Asma



Valor Predictivo de las Anormalidades Pulmonares Subclínicas en Rinitis Alérgica

Referencia	Pacientes con RA (n)	Edad (años)	Estudio	Años de seguimiento	Desarrollo de asma
Townley RG et al. <i>JACI 1975</i>	27	11-47*	Metacolina	1,5	(+)
Braman SS et al. <i>Chest 1987</i>	40	12-54*	Metacolina	4-5,3	(+)
Prieto L et al. <i>Ann Allergy 1994</i>	66	16-51*	Metacolina	5,8	(-)
Añibarro B et al. <i>Ped Allergy Imm 1995</i>	15	6-12*	Metacolina	4	(-)
Koh YY et al. <i>Clin Exp Allergy 2002</i>	141	10-16*	Metacolina	7	(+)
Ferdousi HA et al. <i>Ped Allergy Immunol 2005</i>	28	7-13*	Metacolina y aire frío	2	(+)
Di Cara G. et al. <i>Ped Allergy Immunol 2014</i>	109	7-13*	FeNO	5	FeNO >35 ppb desarrollaron asma
Lee E et al. <i>Ann Allergy 2016</i>	512	6-8*	Espirometría y metacolina	4	Niños con RA y FP↓ desarrollaron asma
Skylogianni E et al. <i>Allergol Immunop 2018</i>	73	6	Espirometría Oscilometria	5	Niños con SAD desarrollaron asma

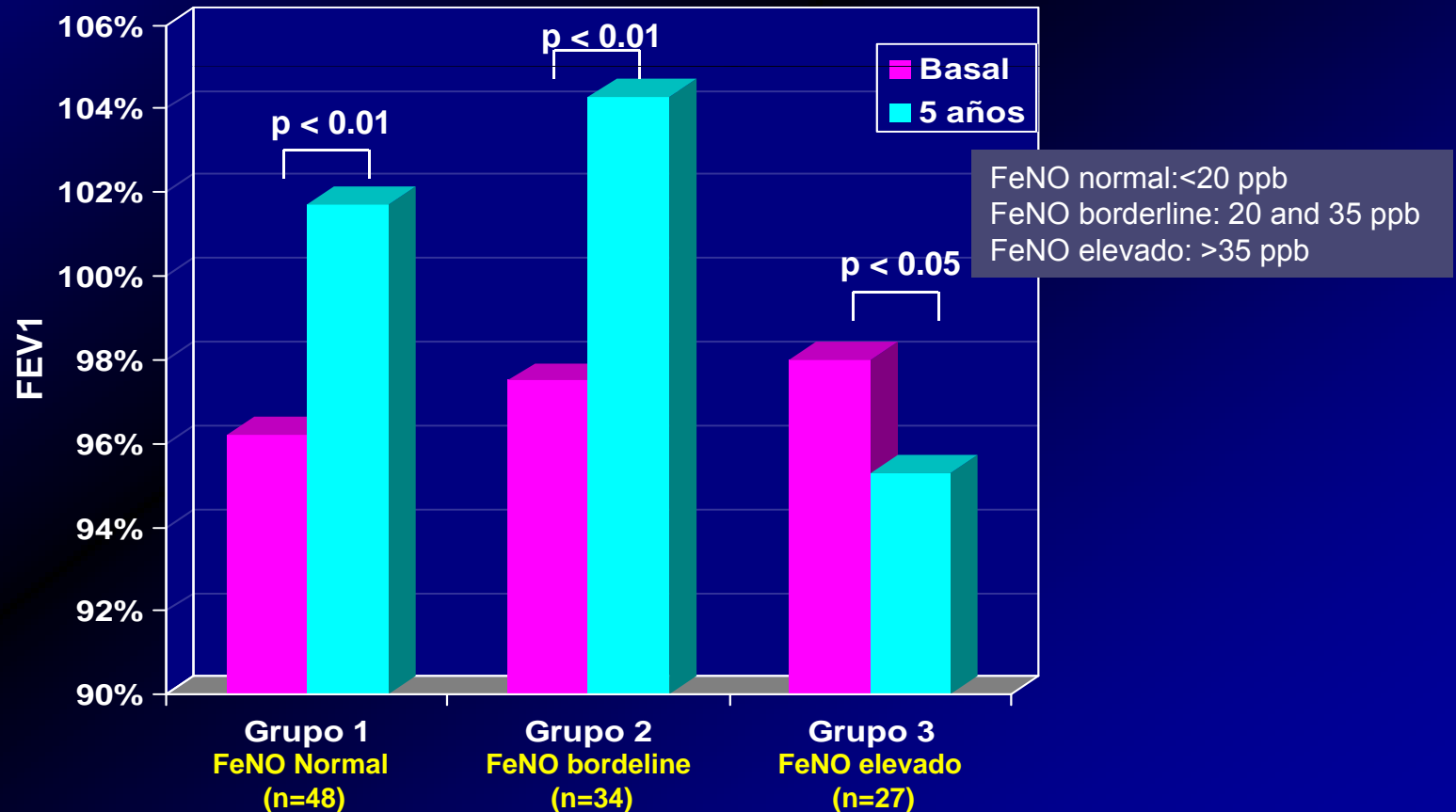
SAD: enfermedad pequeña vía aérea

Traducido de Saranz RJ et al. *Curr Treat Opt Allergy J 2019* (en prensa)

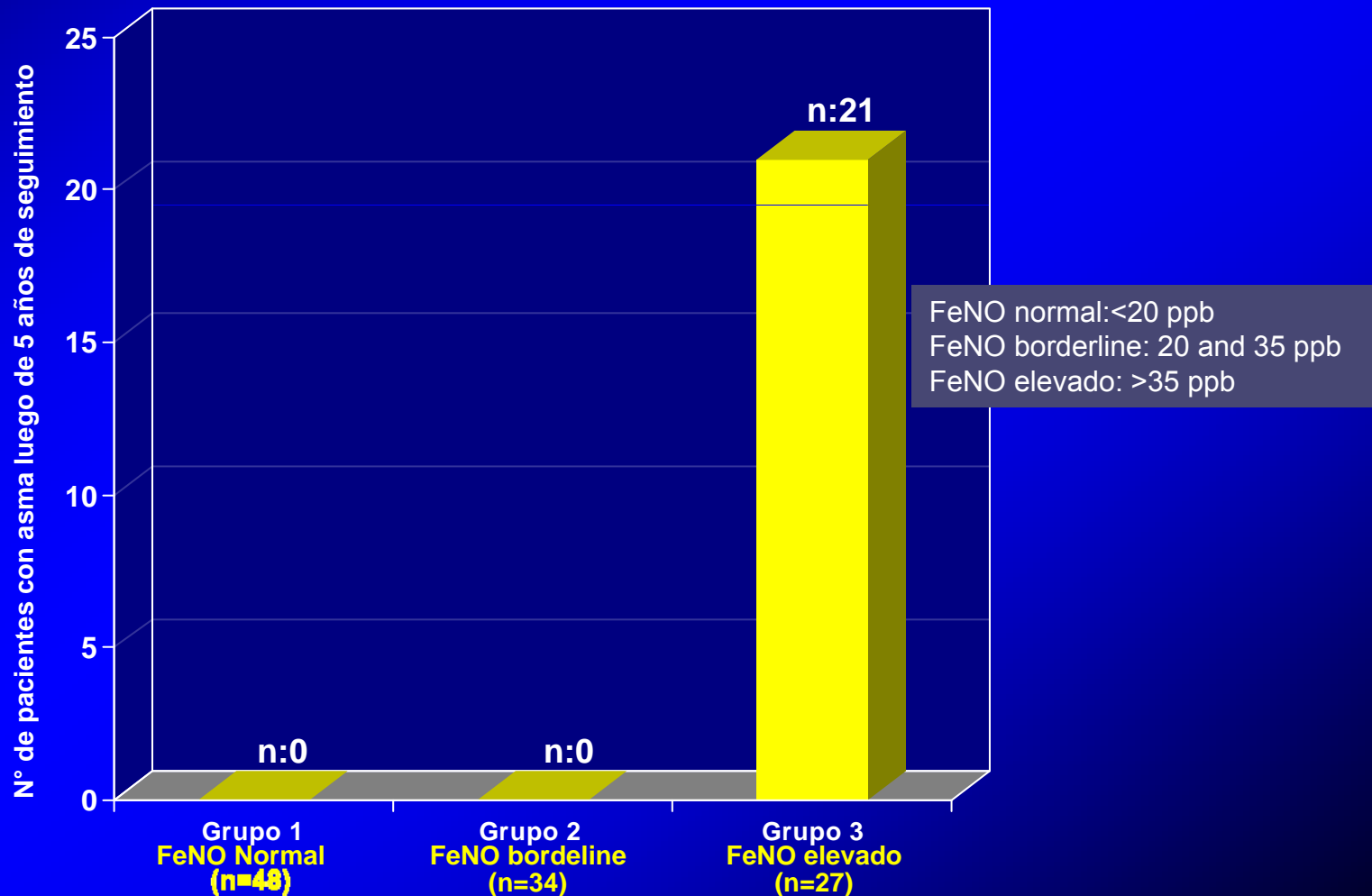
FeNO en Niños con Rinitis Alérgica: Biomarcador Potencial del Desarrollo de Asma

Di Cara G et al. *Pediatric Allergy Immunology* 2014; 26: 85-87

Valores de FEV1 basales y a los 5 años en relación
a los valores iniciales de FeNO



FeNO en Niños con Rinitis Alérgica: Biomarcador Potencial del Desarrollo de Asma



Small-airway dysfunction precedes the development of asthma in children with allergic rhinitis

	Unadjusted effect	Adjusted effect		
		Model 1	Model 2	Model 3
<i>Male sex</i>	0.9 (0.4-2.6)	-	-	-
<i>Eczema</i>	3.3 (1.1-9.4)	1.7 (0.3-8.6)	1.6 (0.3-7.9)	1.3 (0.3-6.1)
<i>Parental asthma</i>	9.8 (2.9-34)	2.2 (0.4-12.2)	3.1 (0.5-19.2)	2.0 (0.4-11.2)
<i>Sensitisation</i>				
Seasonal	0.8 (0.2-3.0)	-	-	-
Perennial	2.2 (0.8-6.6)	3.5 (0.8-14.6)	-	-
Seasonal and perennial	1.8 (0.7-4.9)	-	3.4 (0.8-13.5)	-
Multiple	1.7 (0.5-5.4)	-	-	-
SAD*	16.8 (4.9-57)	15.9 (2.7-94)	13.2 (2.3-74)	12.6 (2.3-67)

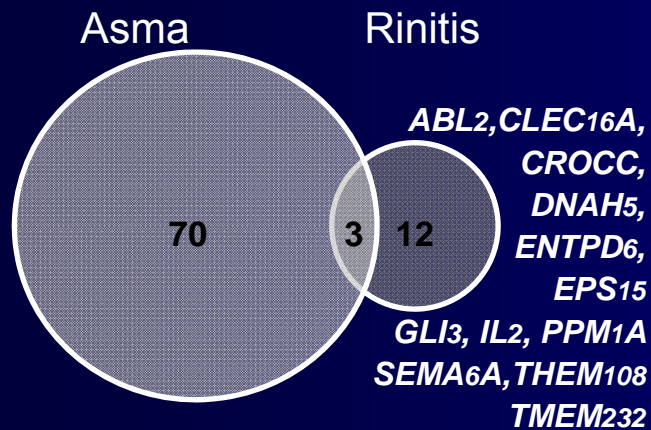
Regression coefficients beta calculated by univariable (unadjusted effect) and multivariable (adjusted effect) logistic regression analysis.

* ΔRrs at 6 or 8 Hz $\geq -30\%$ and/or ΔXrs at 6 or 8 Hz $\geq 50\%$ at AR exacerbation.

AR, allergic rhinitis; SAD, small airway dysfunction.

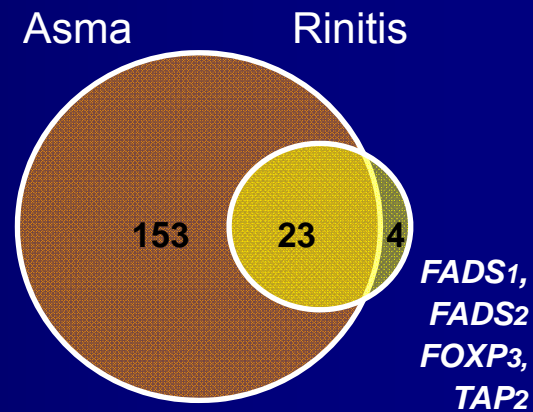
La Compleja Conexión Genética entre Rinitis y Asma

(a) Asociación genética en GWAS



Tres genes son comunes para asma y rinitis : *LRRC32*, genes de la región HLA y *TSLP*.

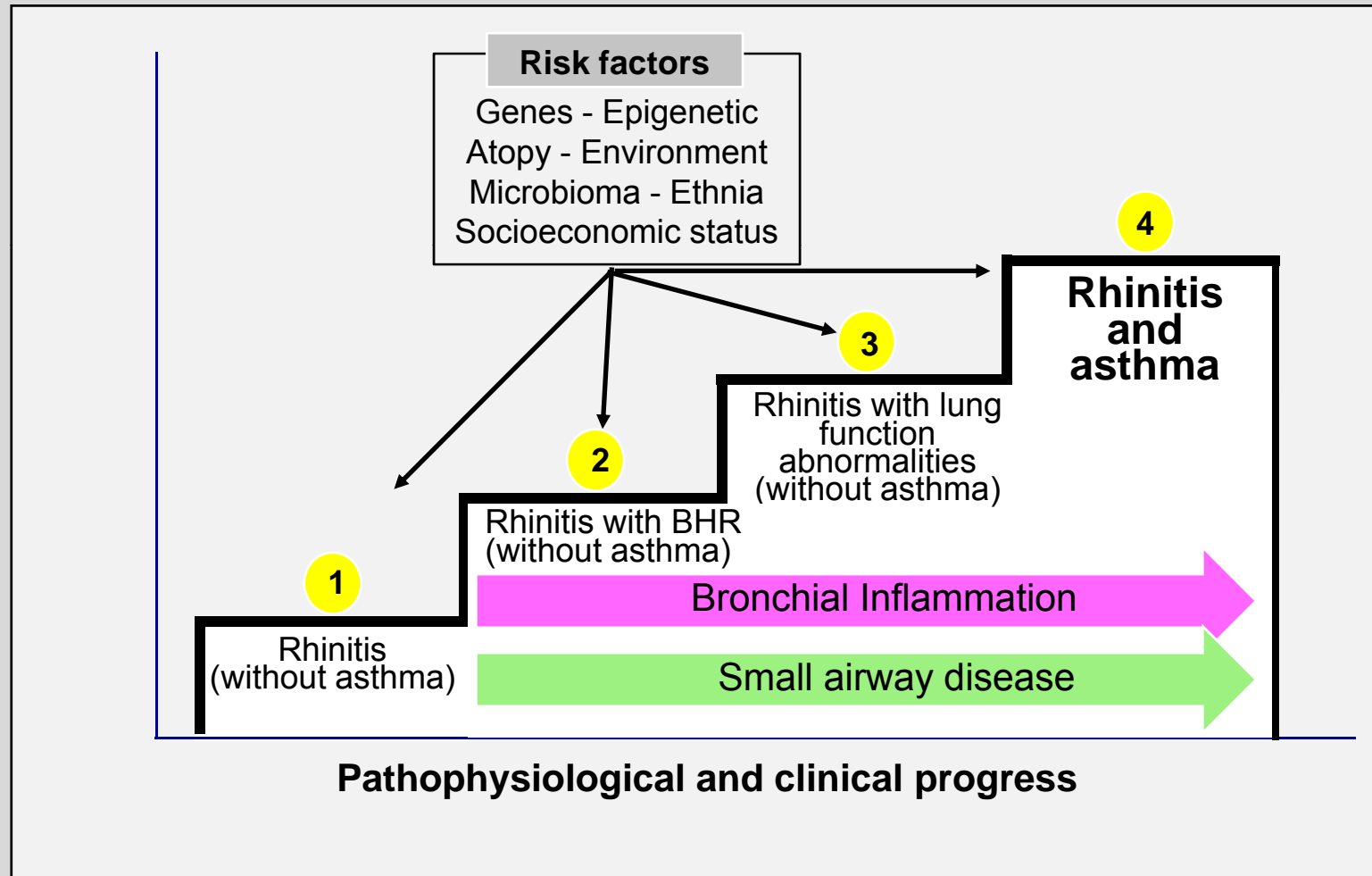
(b) Genes reportados en ≥ 3 estudios de genes candidatos



Los 23 genes comunes para asma y rinitis son:
ACE, ADAM33, ADRB2, CD14, CFTR, CTLA4, CYP2D6, FLG, GATA3, HLA-DQB1, HLA-DRB1, IL4, IL4R, IL5, IL6, IL13, IL18, SCGB1A1, TAP1, TGFB1, TLR2, TLR4, TNF.

GWAS: genome-wide association studies

The Roadmap from Rhinitis to Asthma: What are the Steps ?



BHR: Bronchial hyper-reactivity

Saranz RJ, Lozano A et al. *Curr Treat Opt Allergy J* 2019 (en prensa)