

## Comparative analysis of exhaled nitric oxide in children and teenagers with allergic and non-allergic rhinitis

### Análisis comparativo de la fracción exhalada de óxido nítrico en niños y en adolescentes con rinitis alérgica y no alérgica

Ricardo Saranz,<sup>1</sup> Alejandro Lozano,<sup>1</sup> Natalia Andrea Lozano,<sup>1</sup> Graciela Alegre,<sup>1</sup> Laura Verónica Sasía,<sup>1</sup> Eugenia Cónhari,<sup>1</sup> Paula Robredo,<sup>1</sup> Marina Ponzio,<sup>2</sup> Álvaro Cruz<sup>3</sup>

#### Abstract

**Background:** There is subclinical bronchial inflammation in patients with allergic rhinitis (AR). There is less evidence of inflammation of the lower airway in non-allergic rhinitis (NAR).

**Objective:** To investigate the inflammation of the lower airway by exhaled nitric oxide (FeNO) in patients with AR and NAR without asthma and its link to lung function, the severity of rhinitis, and biomarkers of atopy.

**Methods:** A cross-sectional study of patients aged 6 to 18 years, with AR or NAR without asthma. Spirometry, serum IgE, blood eosinophil count and FeNO were carried out. Rhinitis was classified according to the ARIA guide.

**Results:** Forty patients were included; 28 with AR and 12 with NAR. Patients with AR showed higher FeNO levels (medium 36.5 ppb; range 5-114) than those with NAR (medium 7 ppb; range 5-24) ( $p = 0.0011$ ). Elevated FeNO was linked to spirometric abnormalities [OR= 7.14 (95 % CI 1.04-49.04),  $p = 0.049$ ]. In AR, there was correlation between FeNO and blood eosinophils ( $r = 0.41$ ,  $p = 0-33$ ).

**Conclusions:** Both children and teenagers with AR showed higher FeNO than patients with NAR, which was correlated with blood eosinophilia and altered lung function.

**Keywords:** Rhinitis; Inflammation; Spirometry; Exhaled nitric oxide

**Este artículo debe citarse como:** Saranz R, Lozano A, Lozano NA, Alegre G, Sasía LV, Cónhari E, Robredo P, Ponzio M, Cruz Á. Análisis comparativo de la fracción exhalada de óxido nítrico en niños y en adolescentes con rinitis alérgica y no alérgica. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):272-281.

#### ORCID

Ricardo Saranz, 0000-0002-9716-1825; Alejandro Lozano, 0000-0002-1475-0676;  
Natalia Andrea Lozano, 0000-0002-1235-2105; Graciela Alegre, 0000-0001-8391-186X;  
Laura Verónica Sasía, 0000-0002-2478-2532; Eugenia Cónhari, 0000-0002-8759-0431;  
Paula Robredo, 0000-0002-3073-3200; Marina Ponzio, 0000-0002-3549-2063; Álvaro Cruz, 0000-0002-7403-3871

<sup>1</sup>Universidad Católica de Córdoba, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Alergia e Inmunología, Córdoba, Argentina

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Fisiología Humana, Córdoba, Argentina

<sup>3</sup>Universidad Federal de Bahía, Bahía, Brasil

Correspondencia: Ricardo Saranz.  
rsaranz@arnet.com.ar

Recibido: 2018-12-27  
Aceptado: 2019-05-16  
DOI: 10.29262/ram.v66i3.583



## Resumen

**Antecedentes:** Existe inflamación bronquial subclínica en pacientes con rinitis alérgica. Son menos las evidencias de inflamación de la vía aérea inferior en rinitis no alérgica.

**Objetivo:** Investigar inflamación de la vía aérea inferior por la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en pacientes con rinitis alérgica y rinitis no alérgica sin asma y su asociación con función pulmonar, gravedad de la rinitis y biomarcadores de atopia.

**Métodos:** Estudio transversal de pacientes entre seis y 18 años, con rinitis alérgica o rinitis no alérgica sin asma. Se realizó espirometría, IgE sérica, recuento de eosinófilos hemáticos y FeNO. Se clasificó la rinitis según guía ARIA.

**Resultados:** Se incluyeron 40 pacientes, 28 con rinitis alérgica y 12 con rinitis no alérgica. Los pacientes con rinitis alérgica tuvieron niveles de FeNO más elevados (mediana 36.5 ppb, rango 5-114) que aquellos con rinitis no alérgica (mediana 7 ppb, rango 5-24) ( $p = 0.0011$ ). La FeNO elevada se asoció con anormalidad espirométrica (RM = 7.14 [IC 95 % = 1.04-49.04],  $p = 0.049$ ). En la rinitis alérgica, existió correlación entre FeNO y eosinófilos en sangre ( $r = 0.41$ ,  $p = 0-33$ ).

**Conclusiones:** Los niños y adolescentes con rinitis alérgica tuvieron FeNO más elevada que los pacientes con rinitis no alérgica, que se correlacionó con eosinofilia hemática y función pulmonar alterada.

**Palabras clave:** Rinitis; Inflamación; Espirometría; Fracción exhalada de óxido nítrico

## Abreviaturas y siglas

ARIA, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

ATS, American Thoracic Society

ERS, European Respiratory Society

FEF 25-75 %, flujo espiratorio forzado entre 25 y 75 % de la capacidad vital forzada

FeNO, fracción exhalada de óxido nítrico

FEV<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la capacidad vital forzada

CVF, capacidad vital forzada

HRB, hiperreactividad bronquial

IgE, inmunoglobulina E

RA, rinitis alérgica

RNA, rinitis no alérgica

## Antecedentes

La rinitis crónica es una patología inflamatoria de vía aérea superior que se caracteriza por rinorrea, prurito, obstrucción nasal y estornudos de diferente gravedad.<sup>1</sup> La existencia o no de sensibilización a alérgenos permite la clasificación de la rinitis alérgica (RA) o no alérgica (RNA).<sup>1,2</sup>

Esta patología adquiere relevancia por el compromiso de la calidad de vida que produce en quienes la padecen<sup>1</sup> y su alta prevalencia: entre 20 y 40 % en la población general, la mitad de naturaleza no alérgica.<sup>1,2</sup>

Existen múltiples evidencias que sustentan una estrecha relación entre la vía aérea superior e inferior. Esto ha llevado al concepto de una enfermedad común que afecta toda la vía aérea, principalmente ligada a un proceso sistémico alérgico y,

secundariamente, a mecanismos no alérgicos aún no completamente dilucidados.<sup>3</sup> Las formas de RA y RNA presentan numerosas similitudes: ambas se asocian con comorbilidades como sinusitis, conjuntivitis, dermatitis atópica y asma;<sup>4</sup> asimismo, se conoce que el riesgo de padecer asma es similar en los niños con RA y RNA y está aumentado respecto a la población sana.<sup>5</sup>

La determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), producida endógenamente en células del aparato respiratorio como consecuencia de la oxidación de la L-arginina por la sintetasa del óxido nítrico con el estímulo de citoquinas Th2, es un método indirecto, simple y no invasivo para identificar inflamación eosinofílica de la vía aérea.<sup>6</sup> Esta cuantificación ha sido validada en los últimos años para el diagnóstico y monitoreo terapéutico del

asma alérgica y, en particular, de la respuesta a esteroides inhalados.<sup>6</sup>

Recientemente se han observado cambios inflamatorios bronquiales con predominio de eosinófilos por esputo inducido<sup>7,8</sup> y análisis de FeNO<sup>9,10,11,12,13</sup> en el fenotipo alérgico de rinitis. Son menos los estudios que caracterizan la inflamación de la vía aérea inferior en ARN.<sup>14</sup> Sin embargo, la relación entre atopia, rinitis y FeNO no se ha evidenciado en todas las poblaciones y algunos autores no observaron diferencias en FeNO entre sujetos atópicos y no atópicos<sup>15</sup> ni entre pacientes con RA y RNA puras.<sup>16</sup>

A pesar de la asociación epidemiológica entre RNA y asma, la relación entre RNA e inflamación de la vía aérea inferior no está suficientemente aclarada en individuos sin asma.

La investigación que presentamos tuvo como objetivo principal estudiar las diferencias de la FeNO en pacientes con rinitis sin asma clínica según la presencia o no de sensibilización alérgica y en relación con la función pulmonar por espirometría y la gravedad de la rinitis. Además, investigamos la correlación de FeNO con biomarcadores de atopia como eosinófilos en sangre e inmunoglobulina E (IgE) sérica total.

## Método

Estudio transversal, observacional analítico, en el que se incluyeron de forma sucesiva niños y adolescentes de uno u otro sexo, entre seis y 18 años, con diagnóstico de rinitis basado en la presencia de dos o más síntomas nasales característicos (rinorrea, obstrucción nasal, prurito y estornudos).<sup>1</sup> Los pacientes fueron categorizados con RA y RNA, de acuerdo con la presencia o no de sensibilidad a aeroalérgenos determinada por pruebas cutáneas por punción.<sup>17</sup> Se excluyeron los pacientes con las siguientes condiciones:

- Antecedente de asma o síntomas equivalentes (tos, disnea o sibilancias) por historia clínica.
- Infección aguda o crónica de vías aéreas superiores e inferiores.
- Alteraciones nasales anatómicas, hipertrofia adenoidea y poliposis.
- Uso previo de inmunoterapia alérgico-específica (subcutánea o sublingual).
- Medicación con antihistamínicos, esteroides intranasales o sistémicos, antagonistas de leuco-

trienos y alfa-adrenérgicos (endonasales o sistémicos) en las últimas cuatro semanas.

- Fumadores activos o expuestos al humo de cigarrillo en el medio ambiente familiar.

Se registró edad, sexo, talla, peso y duración de la rinitis. Se realizaron pruebas cutáneas con alérgenos de lectura inmediata por prueba de punción cutánea, espirometría por curva flujo-volumen, determinación de IgE sérica total y hemograma completo con medición de valores absolutos y relativos de eosinófilos en sangre. Se efectuó cuantificación de la FeNO y se clasificó la rinitis de acuerdo con los criterios de ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma).

La duración de la rinitis se estableció mediante la diferencia entre edad de inicio de los síntomas y la edad del paciente al momento del diagnóstico. El porcentaje de vida afectada se obtiene con la siguiente ecuación:

$$[\text{Edad de diagnóstico} - \text{edad de inicio} / \text{edad de diagnóstico}] \times 100$$

La clasificación clínica de la rinitis por grados se estableció de acuerdo con los criterios de ARIA.<sup>1</sup> Según la frecuencia, los pacientes que presentaron síntomas menos de cuatro días a la semana por menos de cuatro semanas consecutivas fueron clasificados con rinitis intermitente; la existencia de síntomas por más de cuatro días a la semana por más de cuatro semanas consecutivas fue considerada como rinitis persistente. La gravedad de la rinitis se determinó según el compromiso de la calidad de vida (limitaciones en la escolaridad, actividades diarias, sueño y existencia de síntomas molestos), en leve (ningún ítem afectado) y moderada-grave (uno o más aspectos de calidad de vida comprometidos). Por consiguiente, se clasificaron cuatro grupos clínicos de rinitis:

- Intermitente leve.
- Intermitente moderada-grave.
- Persistente leve.
- Persistente moderada-grave.

## Pruebas cutáneas con alérgenos

Se utilizó un panel estandarizado con los siguientes alérgenos del laboratorio Alergo-Pharma® (Buenos Aires, Argentina): ácaros (*Dermatophagoides*

*pteryssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*), hongos ambientales (*Alternaria sp.*, *Aspergillus sp.*, *Cladosporium sp.*, *Mucor sp.*, *Rhizopus sp.*, *Penicillium sp.*), epitelio de perro, epitelio de gato y pólenes de árboles, gramíneas, compuestas y tala, solución salina fenolada (control negativo) y 1 mg/mL de histamina (control positivo). Las pruebas se efectuaron en la cara anterior del antebrazo, con una lanceta tipo Pricker (Diater Laboratorios®, Buenos Aires, Argentina), lectura a los 15 minutos con una regla milimetrada. Se consideró positiva la presencia de una pápula de 3 mm o más como promedio de la lectura de los diámetros ortogonales, respecto al control negativo.<sup>17</sup> La positividad a uno o más alérgenos se correspondió con el fenotipo de RA; la negatividad de las pruebas cutáneas definió el fenotipo no alérgico de rinitis.

#### Curva flujo-volumen

Se realizó con un espirómetro Vitalograf®, modelo 2120 UK, de acuerdo con las normas internacionales de American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS).<sup>18</sup> Se determinó capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la CVF (FEV<sub>1</sub>), índice FEV<sub>1</sub>/CVF y flujo espiratorio forzado entre 25 y 75 % de la CVF (FEF 25-75 %), con valores directamente calculados por el programa incluido en el aparato que se utilizó, según la tabla de valores normales de Knudson.<sup>19</sup> Se consideraron valores anormales inferiores a 80 % para los tres primeros parámetros y a 65 % para FEF 25-75 % en relación con los valores predictivos normales.<sup>18</sup> Se valoró la respuesta broncodilatadora después de 15 minutos de la administración inhalatoria de 200 µg de salbutamol (Ventolín®, Glaxo-SmithKline) mediante una cámara espaciadora Aerocámara® de 500 mL con válvula unidireccional. Se calificó positiva una mejoría en el FEV<sub>1</sub> ≥ a 12 % respecto al valor basal prebroncodilatador.<sup>18</sup> Se eligió la mejor de tres determinaciones basales y tres posbroncodilatador que cumplieran con los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad según ATS/ERS.<sup>19</sup>

#### IgE sérica total y eosinófilos en sangre periférica

Se utilizó la técnica de radioinmunoanálisis de doble anticuerpo (Pharmacia, Uppsala®, Suecia) para determinar la IgE sérica total. Los resultados se expresaron en unidades internacionales por mililitro

(UI/mL). Se determinaron los valores numéricos absolutos de eosinófilos por milímetro cúbico (mm<sup>3</sup>) de sangre venosa periférica a partir del porcentaje relativo del total de leucocitos del hemograma, con tinción de May Grünwald-Giemsa. Se descartó previamente posibles parasitosis intestinales y otros potenciales síndromes hipereosinofílicos por historia clínica. En todos los casos se incluyeron pacientes sin antecedentes de infección bacteriana o viral aguda actual o dentro del último mes.

#### Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico

La medición de FeNO se realizó usando un equipo portable NIOX Mino® (Aerocrine Co. Ltd., Suecia), con base en las guías internacionales.<sup>6</sup> Se indicó evitar alimentos ricos en nitrógeno 12 horas antes del estudio, bebidas de cola, esfuerzos físicos y contacto con humo del tabaco.<sup>6,20</sup>

Los pacientes fueron instruidos verbalmente y por video para inspirar profundamente con boquilla adosada a su boca hasta la capacidad pulmonar total, en posición sentada o supina. Luego se realizó una espiración a flujo constante de 50 mL/segundo por un mínimo de seis segundos con lectura en el monitor del aparato del FeNO en partes por billón (ppb). La determinación fue descartada si no se logró un flujo estable por el término mínimo de seis segundos. Se repitió la maniobra hasta dos veces para evitar subvaloraciones en las determinaciones. Se consideraron normales valores < 20 ppb; intermedios entre 20 and 35 ppb y patológicos > 35 ppb.<sup>6,20</sup> Las pruebas cutáneas con alérgenos, la determinación de la FeNO, la espirometría por curva flujo volumen y el hemograma fueron realizadas por distintos operadores sin conocimiento de las otras variables estudiadas. Para evitar variaciones circadianas, todos los estudios complementarios fueron realizados entre las 9 y 12 horas. El orden de los estudios respetó el flujograma de la figura 1.

#### Análisis estadístico

Las variables discretas se describieron en porcentajes, con intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %), y las continuas en promedios con sus respectivas desviaciones estándar o mediana y rango. Se utilizó la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas y chi cuadrada para comparar variables cualitativas. Se realizó análisis de correlación de Spearman; una  $p \leq 0.05$  se consideró

estadísticamente significativa. Se utilizó el programa estadístico InfoStat.<sup>21</sup>

#### Aspectos éticos

El trabajo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud (CIEIS) de la Clínica Universitaria Reina Fabiola, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Argentina; se realizó cumpliendo con la normativa de la Declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas y de acuerdo con la Ley de la Provincia de Córdoba sobre Investigación en Seres Humanos 9694/09. Se solicitó el consentimiento informado para la realización de todas las intervenciones y para el uso de los datos; se garantizó su confidencialidad según la Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25326/00. Los autores declararon no tener conflictos de intereses.

#### Resultados

Se incluyeron 40 pacientes, 28 con RA y 12 con RNA (cuadro 1). Los pacientes con RA tuvieron niveles de FeNO más elevados (mediana 36.5 ppb, rango 5-114) que los RNA (mediana 7 ppb, rango 5-24) ( $p = 0.0011$ ) (figura 2). Considerando valores de FeNO de 20 ppb como punto de corte, los pacientes con FeNO en valores intermedios y patológicos tuvieron mayor probabilidad de presentar función pulmonar anormal (RM = 7.14 [IC 95 % = 1.04-49.04]) ( $p = 0.049$ ). No hubo diferencias de FeNO en relación con la frecuencia de los síntomas ( $p = 0.576$ ) ni la gravedad de la rinitis ( $p = 0.168$ ). En pacientes con RA se comprobó correlación positiva entre los valores de FeNO y los de eosinófilos en sangre periférica ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.033$ , figura 3). No hubo correlación entre FeNO con IgE sérica total ( $r = 0.24$ ,  $p = 0.21$ ) en RA ni entre FeNO *versus* eosinófilos sangre ( $r = 0.02$ ,  $p = 0.96$ ) y FeNO *versus* IgE en el grupo con RNA ( $r = 0.32$ ,  $p = 0.34$ ).

#### Discusión

En los últimos años se estudiaron las conexiones fisiológicas y patológicas entre la vía aérea superior e inferior, reconocidas como una "vía aérea única".<sup>1,3,22</sup> Por ello, la nariz y el pulmón se consideran órganos estrechamente relacionados que se comportan como una unidad anatómo-funcional.<sup>1,22</sup> En los pacientes con rinitis producida por alérgenos se han comprobado signos de inflamación eosinofílica en la vía

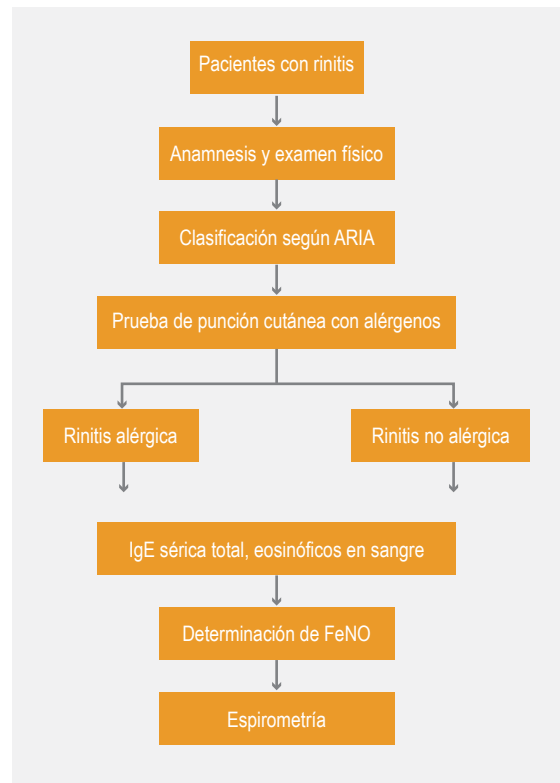


Figura 1. Flujograma de estudio de los pacientes con rinitis. ARIA = Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, IgE = inmunoglobulina E, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico.

aérea inferior por esputo inducido,<sup>7,8</sup> biopsia bronquial<sup>23</sup> y FeNO.<sup>9,10,11,12,13</sup> Este último es un método indirecto simple, seguro y reproducible para detectar inflamación eosinofílica bronquial, lo que le otorga mayor utilidad clínica.<sup>6</sup> Este fenómeno inflamatorio, propio de pacientes con asma alérgica, parece también existir en quienes padecen RA, lo que indica la existencia de inflamación subclínica que podría tener implicancias pronósticas.<sup>24</sup>

Nuestro estudio demostró que los niños y adolescentes con RA, sin asma, exhiben niveles de FeNO más elevados que aquellos con RNA. Nuestros resultados coinciden con los de la mayoría de las investigaciones, que indican la ocurrencia de valores elevados de óxido nítrico exhalado en pacientes con RA comparados con RNA<sup>9,11</sup> o individuos sanos,<sup>10,12,13</sup> aunque las conclusiones derivadas de la bibliografía no son totalmente concordantes. En

Cuadro 1. Características antropométricas y demográficas de los niños y adolescentes con rinitis alérgica y no alérgica					
Variable	Rinitis alérgica (n = 28)		Rinitis no alérgica (n = 12)		p
	n	%	n	%	
Sexo masculino	12	42.8	6	50	0.673
	Mediana ± DE	Rango	Mediana ± DE	Rango	
Edad (años)	11.66 ± 2.91	6.16-17.5	12.01 ± 3.85	6.08-18.25	0.882
Peso (kg)	44.33 ± 16.65	18.20-83	41.02 ± 12.73	21-56	0.647
Talla (m)	1.48 ± 0.15	1.13-1.68	1.45 ± 0.19	1.17-1.71	0.679
Duración de la rinitis (años)	5.14 ± 3.63	1.08-16.5	4.72 ± 3.	88 1.25-15.5	0.574
IgE sérica (UI/mL)	408 ± 412	21-1602	54 ± 78.30	8.48-288	0.0001
Eosinófilos en sangre (células/mm <sup>3</sup> )	569 ± 447.17	0-2200	228.58 ± 223.63	58-864	0.0046

una investigación que incluyó niños con RA, RNA y controles sin rinitis,<sup>9</sup> los primeros tuvieron los niveles más elevados de FeNO respecto a los otros grupos (15.9 ppb *versus* 6.8 *versus* 6.6 ppb). Estos valores de óxido nítrico exhalado, según los lineamientos actuales de la ATS<sup>6</sup> no son considerados patológicos. Rolla *et al.*,<sup>16</sup> en una población de niños y adultos, no demostraron diferencias significativas en FeNO entre pacientes con RA y RNA no asociadas con otros síntomas respiratorios.

En discordancia con estos últimos estudios, la mayoría de los autores coincide en sostener el papel de la atopía como determinante del aumento del óxido nítrico bronquial. Makris *et al.*<sup>10</sup> comprobaron un incremento significativo de FeNO en pacientes con RA polínica durante la estación, comparado con controles sanos y con pacientes atópicos asintomáticos. Esto indica la existencia de inflamación en la vía aérea bronquial que se incrementa con la exposición polínica estacional en rinitis sin asma. Un aumento de FeNO también se observó en niños con RA con y sin hiperreactividad bronquial (HRB).<sup>13</sup> El grupo de RA con HRB tuvo valores ligeramente superiores de FeNO que los pacientes sin HRB. En adultos con RA se demostró la coexistencia de FeNO elevado e HRB a la metacolina.<sup>12</sup> Se determinó que el

mejor umbral de FeNO para diferenciar la presencia de HRB en pacientes con RA persistente es de 27 ppb. Lo anterior evidencia una relación directa entre la inflamación y la magnitud de la HRB en RA y se especula que la existencia conjunta de ambas puede ser factor de riesgo para el futuro desarrollo de asma.<sup>12</sup>

Si bien en nuestro estudio no investigamos hiperreactividad bronquial, observamos que la FeNO anormal, en valores intermedios y patológicos se asoció con mayor riesgo de función pulmonar alterada, evento más frecuente en nuestros pacientes con RA. Esto podría indicar que la inflamación eosinofílica bronquial subclínica tiene impacto directo sobre la función pulmonar por espirometría. Como la alteración espirométrica también existió en pacientes con RNA, podemos especular que la inflamación de otras características, no eosinofílica, podría contribuir a la afectación funcional en este fenotipo de rinitis, no demostrable por determinación de FeNO.

Por otro lado, mientras que el defecto observado en FeNO es casi exclusivo del fenotipo alérgico de rinitis, la HRB y la alteración espirométrica en rinitis son independientes del estado atópico,<sup>14,24,25</sup> lo que sugiere un nexo entre el tracto respiratorio superior e inferior más allá de la presencia de alergia.<sup>3</sup> Las alteraciones subclínicas de la vía aérea in-

ferior podrían ser proporcionales al grado clínico de rinitis. En un estudio previo en pacientes con rinitis sin asma se comprobaron alteraciones funcionales respiratorias, detectadas en la curva flujo-volumen, más frecuente en aquellos con mayor gravedad clínica de la rinitis.<sup>25</sup> Del mismo modo, otros estudios demostraron HRB como defecto más prevalente en diferentes poblaciones de pacientes con rinitis persistente moderada y grave.<sup>26</sup> Con estas observaciones, se podría inferir que la determinación de la FeNO refleja la magnitud de la inflamación de la vía aérea intratorácica en forma proporcional a la gravedad clínica de la rinitis. En una publicación reciente<sup>27</sup> se determinaron mayores niveles de FeNO en RA persistente *versus* intermitente, pero no hubo diferencias en relación con la gravedad (leve *versus* moderada-grave) ni en las formas completas de la clasificación de ARIA.

Por otro lado, la FeNO no se correlacionó con la magnitud de los síntomas o la afectación de la calidad de vida en niños con RA con y sin asma.<sup>28</sup> En nuestra investigación, la frecuencia ni la gravedad de la rinitis de nuestros pacientes, evaluados por separado considerando los criterios de ARIA, se asociaron con las cifras de FeNO. Pareciera que el grado de inflamación endobronquial no se expresa en función de la gravedad de la rinitis. Esto puede ocurrir como consecuencia del escaso número de pacientes incluidos en nuestro estudio, que no permitió un análisis más amplio según los cuatro grados completos establecidos en ARIA. En este estudio, además, evaluamos la relación de FeNO con variables fenotípicas relacionadas con la alergia como la IgE y el recuento absoluto de eosinófilos en sangre periférica. Si bien el grupo con RA experimentó valores de IgE y eosinófilos significativamente más elevados que en RNA, solo se observó una correlación significativa entre FeNO y el número de eosinófilos hemáticos (no obtenida en nuestros pacientes con RNA) en coincidencia con un estudio anterior.<sup>29</sup> Ello se podría explicar con el modelo sistémico de enfermedad alérgica basado en el concepto patogénico de diseminación hemática de un evento inflamatorio eosinofílico con impacto en toda la extensión de la vía aérea, desde la nariz al bronquio.<sup>3</sup> Así, por su correlación con la FeNO, la eosinofilia hemática podría ser un indicador indirecto, cuya determinación para inflamación bronquial mediada por eosinófilos es más simple y barata.

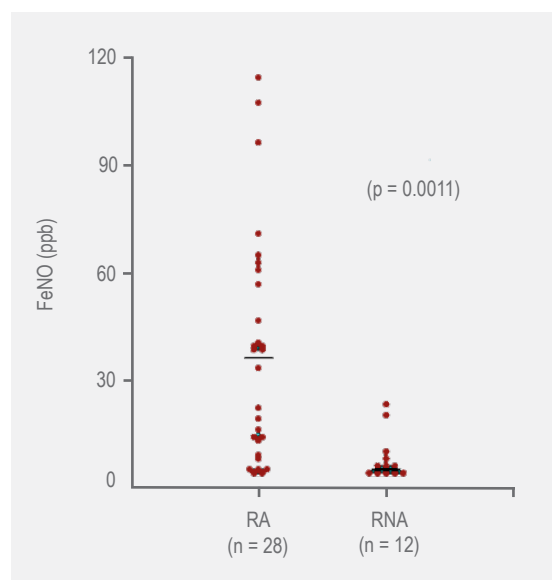


Figura 2. Distribución de los valores de la fracción exhalada de óxido nítrico entre pacientes con rinitis alérgica (RA) y no alérgica (RNA). RA = rinitis alérgica, RNA = rinitis no alérgica, ppb = partes por billón.

Las anomalías pulmonares sin expresión clínica en individuos con rinitis podrían significar un mayor riesgo evolutivo de asma. Se ha reportado una asociación entre una FeNO > 34 ppb con respuesta positiva al broncodilatador, compatible con asma subclínica.<sup>30</sup> Una evidencia reciente parece reforzar esa observación. Altos valores de FeNO en RA en niños podría ser un biomarcador predictivo del desarrollo de asma. Di Cara *et al.*<sup>31</sup> demostraron que 21 de 109 niños con RA desarrollaron asma luego de cinco años de seguimiento. Todos exhibieron al inicio del estudio una FeNO > 35 ppb, siendo el riesgo proporcional al valor inicial de FeNO. Esta es la primera evidencia de la capacidad que tiene la determinación de FeNO de proveer información del compromiso bronquial subclínico como predictor de asma en niños con RA y realza su potencial utilidad en la práctica clínica en conjunto con la evaluación de la atopía en pacientes con rinitis.

Nuestro estudio tiene la fortaleza de demostrar, en forma clara, diferencias significativas en los valores de FeNO según el fenotipo alérgico o no alérgico de rinitis. Valorando que el esfuerzo espirométrico puede reducir los valores de FeNO, tomamos la

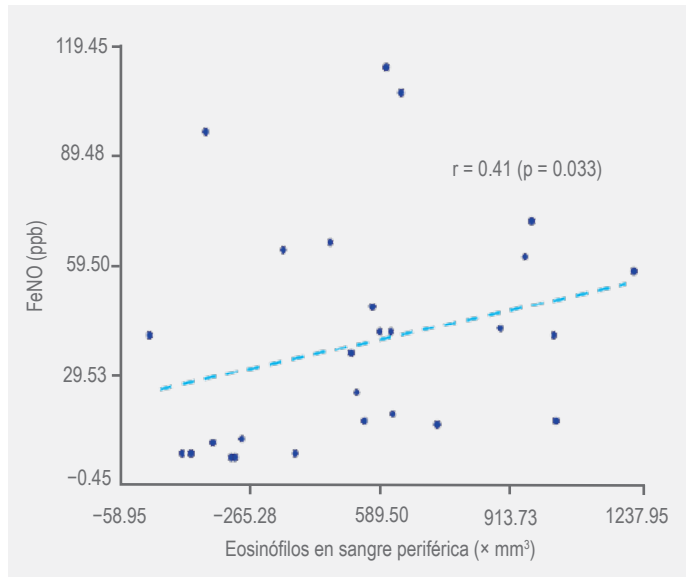


Figura 3. Correlación entre fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y recuento de eosinófilos en sangre periférica en pacientes con rinitis alérgica. Ppb = partes por billón,  $\times \text{mm}^3$  = células por milímetro cúbico.

precaución de realizar la espirometría después de la determinación de FeNO y tuvimos en consideración todas las variables que pueden afectar la medición. No obstante, deben valorarse algunas limitaciones. El tamaño muestral de cada grupo con RA y RNA fue limitado. Por lo tanto, el escaso número de pacientes percibidos de tener función pulmonar anormal ( $n = 5/40$ ) hizo que la razón de momios fuera determinada incluyendo valores intermedios de FeNO. Por la misma razón, el análisis de la relación de FeNO y la gravedad de la rinitis se realizó considerando por separado frecuencia de síntomas y gravedad y no la clasificación completa en cuatro grados según ARIA. Por ello, un mayor número de pacientes permitirá un análisis más preciso en su asociación con función pulmonar alterada y los grados clínicos de rinitis.

### Conclusiones

Los niños y adolescentes con RA de nuestro estudio tuvieron FeNO significativamente más elevado que los pacientes con RNA. El hallazgo se correlacionó

significativamente con el recuento de eosinófilos hemáticos. La FeNO elevada estuvo asociada con función pulmonar alterada.

### Utilidad potencial de los resultados

Este estudio permitió profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la vía aérea alta y baja como una unidad indivisible en RA y RNA y establecer el papel de la rinitis y de la condición de alergia como factores asociados con la inflamación en la vía aérea inferior. Por las potenciales implicaciones evolutivas y terapéuticas, una evaluación más rigurosa de estos pacientes permitirá la detección temprana de inflamación subclínica bronquial en individuos con rinitis.

### Declaración de potenciales intereses

Los autores declaran que este trabajo científico se realizó con financiamiento de la Secretaría de Investigación de la Universidad Católica de Córdoba. La medición de FeNO se realizó por un acuerdo de vinculación tecnológica con el Laboratorio AstraZeneca Argentina.

### Referencias

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x



2. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. Non-allergic rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657-1665. DOI:10.1111/all.13200
3. Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Sosa-Aguirre AG, Alegre G. Mecanismos de la conexión nariz-pulmón. *Methodo*. 2017;2(1):3-15. DOI: 10.22529/me.2017.2(1)02
4. Bertelsen RJ, Carlsen KC, Carlsen KH. Rhinitis in children: co-morbidities and phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(4 Pt 1):612-622. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01066.x
5. Chawes BLK, Bønnelykke K, Kreiner-Møller E, Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):567-573. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.026
6. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Resp Crit Care Med*. 2011;184(5):602-615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST
7. 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(1):58-64. DOI: 10.1016/s0091-6749(97)70195-7
8. Panzner P, Malkusová I, Vachová M, Liška M, Brodská P, Růžičková O, et al. Bronchial inflammation in seasonal allergic rhinitis with or without asthma in relation to natural exposure to pollen allergens. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(1):3-9. DOI: 10.1016/j.aller.2013.06.009
9. Chawes BL. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis. *Dan Med Bull*. 2011;58(5):B4278. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/ba6a/be7aad4fafbe8a44d1ab3af9949f7259b1ef.pdf>
10. Makris MP, Gratziou C, Aggelides XS, Koulouris SP, Koti I, Kalogeromitros DC, et al. Exhaled nitric oxide, bronchial hyper-responsiveness and spirometric parameters in patients with allergic rhinitis during pollen season. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2011;10:251-260.
11. Kalpaklioglu AF, Kalkan IK. Comparison of orally exhaled nitric oxide in allergic versus non-allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(2):e50-e54. DOI: 10.2500/ajra.2012.26.3717
12. Ciprandi G, Ricciardolo FL, Schiavetti I, Cirillo I. Allergic rhinitis phenotypes based on bronchial hyperreactivity to methacholine. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;18(6):e214-e218. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4124
13. Kim YH, Park HB, Kim MJ, Kim HS, Lee HS, Han YK, et al. Fractional exhaled nitric oxide and impulse oscillometry in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6:27-32. DOI: 10.4168/aaair.2014.6.1.27
14. Wang Q, Ji J, Xie Y, Guan W, Zhang Y, Wang Z, et al. Lower airway inflammation and hyperresponsiveness in non-asthmatic patients with non-allergic rhinitis. *J Thorac Dis*. 2015;7(10):1756-1764. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.26
15. Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Caillaud D. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(11):1506-1511. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01800.x
16. Rolla G, Guida G, Heffler E, Badiu I, Bommarito L, De Stefani A, et al. Diagnostic classification of persistent rhinitis and its relationship to exhaled nitric oxide and asthma. *Chest*. 2007;131(5):1345-1352. DOI: 10.1378/chest.06-2618
17. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when. An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):195-209. DOI: 10.1111/pai.12066
18. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805

19. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis.* 1976;113(5):587-600. DOI: 10.1164/arrd.1976.113.5.587
20. Kim HB, Eckel SP, Kim JH, Gilliland FD. Exhaled NO: determinants and clinical application in children with allergic airway disease. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(1):12-21. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.1.12
21. Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, González L, Tablada M, Robledo CW. *InfoStat. Argentina: Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba;* 2013.
22. Cruz AA. The "united airways" require a holistic approach to management. *Allergy.* 2005;60(7):871-874. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00858.x
23. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(5):663-669. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00804.x
24. Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Ponzio MF, Cruz ÁA. Subclinical lower airways correlates of chronic allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(8):988-997. DOI: 10.1111/cea.12938
25. Saranz RJ, Lozano A, Valero A, Lozano NA, Bovina-Martijena MD, Agresta F, et al. Impact of rhinitis on lung function in children and adolescents without asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44(6):556-662. DOI: 10.1016/j.aller.2016.04.006
26. Kim SW, Han DH, Lee SJ, Lee CH, Rhee CS. Bronchial hyper-responsiveness in pediatric rhinitis patients: the difference between allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(3):e63-e68. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3877
27. Lee KJ, Cho SH, Lee SH, Tae K, Yoon HJ, Kim SH, et al. Nasal and exhaled nitric oxide in allergic rhinitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2012;5(4):228-233. DOI: 10.3342/ceo.2012.5.4.228
28. De Bot CM, Moed H, Bindels PJ, Van Wijk RG, Berger MY, De Groot H, et al. Exhaled nitric oxide measures allergy not symptoms in children with allergic rhinitis in primary care: a prospective cross-sectional and longitudinal cohort study. *Prim Care Respir J.* 2013;22(1):44-50. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00009
29. Choi BS, Kim KW, Lee YJ, Baek J, Park HB, Kim YH, et al. Exhaled nitric oxide is associated with allergic inflammation in children. *J Korean Med Sci.* 2011;26(10):1265-1269. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.10.1265
30. Ciprandi G, Tosca MA, Capasso M. High exhaled nitric oxide levels may predict bronchial reversibility in allergic children with asthma or rhinitis. *J Asthma.* 2013;50(1):33-38. DOI: 10.3109/02770903.2012.740119
31. Di Cara G, Marcucci F, Palomba A, Milioni M, Pecoraro L, Ciprandi G, et al. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis: A potential biomarker of asthma development. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;26(1):85-87. DOI: 10.1111/pai.12326