

Patogenia de la rinitis no alérgica

Ana I. Escudero Pastor, Pilar López Saez

Con el término de rinitis no alérgica se designa a un grupo heterogéneo de afecciones, caracterizadas por la aparición de síntomas nasales agudos o crónicos, en ausencia de un proceso mediado por IgE, anomalías estructurales o enfermedades sistémicas¹. La etiopatogenia es conocida en algunos casos y desconocida en la mayoría de ellos. Asimismo puede existir o no inflamación de la mucosa nasal. En este sentido, pueden establecerse dos grandes subgrupos²⁻⁷:

1. Rinitis no alérgicas inflamatorias.
 - 1.1. Infecciosas (agudas y crónicas).
 - 1.2. No infecciosas.
 - 1.2.1. NARES o rinitis no alérgica con EOSINOFÍLIA.
 - 1.2.2. Pólipos nasales.
 - 1.2.3. Rinitis atrófica.
 - 1.2.4. Mastocitosis nasal.
2. Rinitis no alérgicas no inflamatorias.
 - 2.1. Rinitis Ocupacional no alérgica.
 - 2.2. Rinitis inducida por fármacos (Aspirina y otras medicaciones).
 - 2.3. Rinitis Hormonal.
 - 2.4. Rinitis inducida por irritantes.
 - 2.5. Rinitis inducida por alimentos.
 - 2.6. Rinitis de origen emocional.
 - 2.8. Rinitis por reflujo gastroesofágico
 - 2.9. Rinitis Idiopática (anteriormente denominada rinitis vasomotora colinérgica).

Por otra parte, a pesar de esta gran variedad de patologías, se han descrito algunas manifestaciones clínicas comunes, consistentes en estornudos, prurito, rinorrea acuosa u obstrucción nasal tras la exposición a agentes irritantes o cambios de temperatura.

Además, existen características comunes con la rinitis alérgica, tales como el mencionado componente vasomotor y, en ocasiones, la eosinofilia elevada en secreción nasal que, en este último caso, son consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo y no constituyen el mecanismo de producción fundamental^{2,3}.

A continuación, se van a analizar la inervación autonómica y los neurotransmisores a nivel de las vías aéreas superiores, dado el destacado papel que desempeñan en el proceso inflamatorio, y los posibles mecanismos patogénicos implicados, basándonos en las alteraciones de la fisiología de la mucosa nasal detectadas en la rinitis idiopática.

1. INERVACIÓN Y NEUROTRANSMISORES EN LA MUCOSA NASAL

La función de la mucosa nasal depende, en gran parte, de la liberación local de neurotransmisores por parte de las terminaciones nerviosas autonómicas⁸⁻¹⁰. Hasta hace pocos años, la investigación acerca de los factores moduladores del flujo sanguíneo y de las funciones secretora y epitelial, se centraba en los neurotransmisores clásicos, noradrenalina (NA) y acetilcolina (ACh). Sin embargo, recientemente, se han caracterizado los nervios presentes en la mucosa nasal como colinérgicos y no adrenérgicos ni colinérgicos¹¹. Así pues, muchas de las sustancias peptídicas liberadas por estas terminaciones nerviosas, coexisten con otras similares o con los neurotransmisores clásicos, en las neuronas del sistema nervioso

central y periférico⁸. Por lo tanto, debemos considerar las inervaciones simpática, parasimpática y sensitiva, con sus respectivos neurotransmisores, y las relaciones existentes entre ellas para poder entender la fisiología de la mucosa nasal y las consecuencias de la alteración de este delicado mecanismo (figura 1).

1.1. INERVACIÓN SIMPÁTICA

Las fibras nerviosas liberadoras de noradrenalina (NA) (figuras 1 y 2), a nivel de la mucosa nasal, son numerosas bajo el epitelio y alrededor de las glándulas seromucosas y vasos sanguíneos, particularmente arterias y sinusoides venosos. La mayoría proceden del ganglio cervical superior ipsilateral, cuya estimulación da lugar a vasoconstricción, con aumento de las resistencias vasculares y de la permeabilidad nasal⁸. El estímulo de las fibras adrenérgicas postganglionares da lugar a la liberación de noradrenalina, que actúa sobre los receptores alfa y betaadrenérgicos, lo que se traduce en marcada va-

soconstricción y discreta vasodilatación, respectivamente⁹ (figura. 2).

La vía simpática comprende asimismo fibras nerviosas liberadoras de Neuropeptido Y (NPY), con una distribución similar a las noradrenérgicas. El NPY potencia el efecto vasoconstrictor de NA⁸ (figura 2).

Los agonistas alfa adrenérgicos se usan habitualmente como descongestivos nasales. Los antagonistas alfa adrenérgicos y los fármacos inhibidores de la liberación de noradrenalina, tales como algunos antihipertensivos y sedantes, aumentan la resistencia de las vías aéreas nasales, por lo que producen frecuentemente bloqueo nasal sin rinorrea. Por su parte, los beta-2 adrenérgicos utilizados para el tratamiento del asma, por vía oral, no elevan la resistencia de las vías aéreas superiores a pesar de su discreto efecto vasodilatador^{9,10}.

1.2. INERVACIÓN PARASIMPÁTICA

Las fibras nerviosas colinérgicas se distribuyen alrededor de las glándulas seromuco-

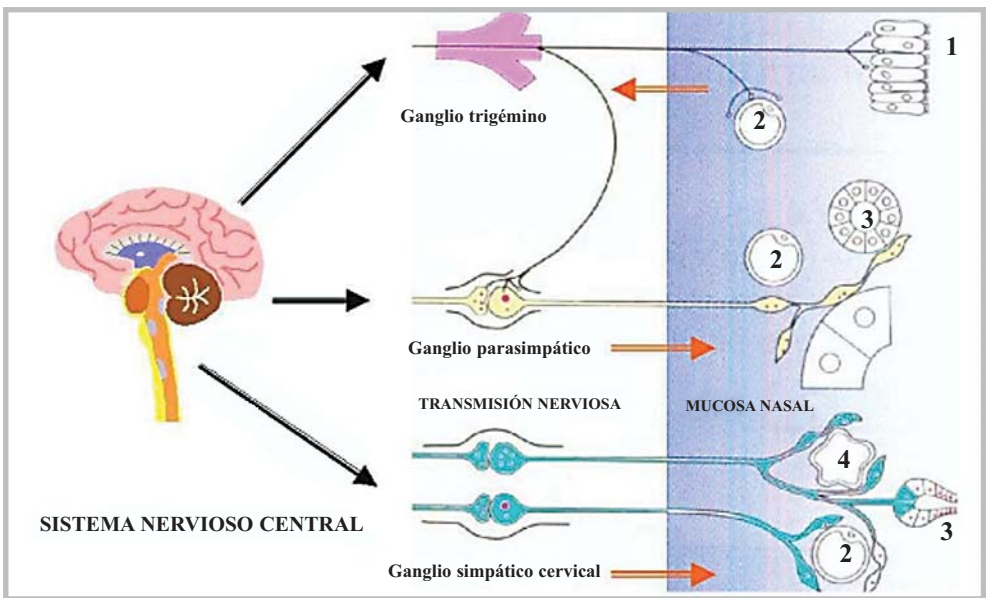


Figura 1. (1) RECEPTORES DE IRRITACIÓN; (2) ARTERIAS; (3) GLÁNDULAS SEROMUCOSAS (4) SINUSOIDES VENOSOS. **A.** VÍA NERVIOSA SENSITIVA: Las fibras nerviosas sensitivas proceden del ganglio trigémino, distribuyéndose bajo el epitelio, intraepiteliales, alrededor de los vasos sanguíneos y de las glándulas seromucosas. También pueden encontrarse algunas alrededor de los cuerpos neuronales del ganglio esfenopalatino (ganglio parasimpático). Liberan por conducción antidrómica SP y NKA. **B.** VÍA NERVIOSA PARASIMPÁTICA: Las fibras nerviosas colinérgicas preganglionares derivan del nervio facial y liberan ACh al hacer sinapsis en el ganglio pterigopalatino o esfenopalatino (ganglio parasimpático) con las neuronas ganglionares. De éstas proceden las fibras nerviosas parasimpáticas postganglionares que se distribuyen alrededor de vasos sanguíneos y glándulas seromucosas y bajo el epitelio, liberando ACh y PIV. **C.** VÍA NERVIOSA SIMPÁTICA: Las fibras nerviosas simpáticas postganglionares se encuentran alrededor de arterias, sinusoides venosos y glándulas seromucosas. Se originan en el ganglio simpático cervical superior o ganglio estrellado (ganglio simpático), liberando NA y NPY.

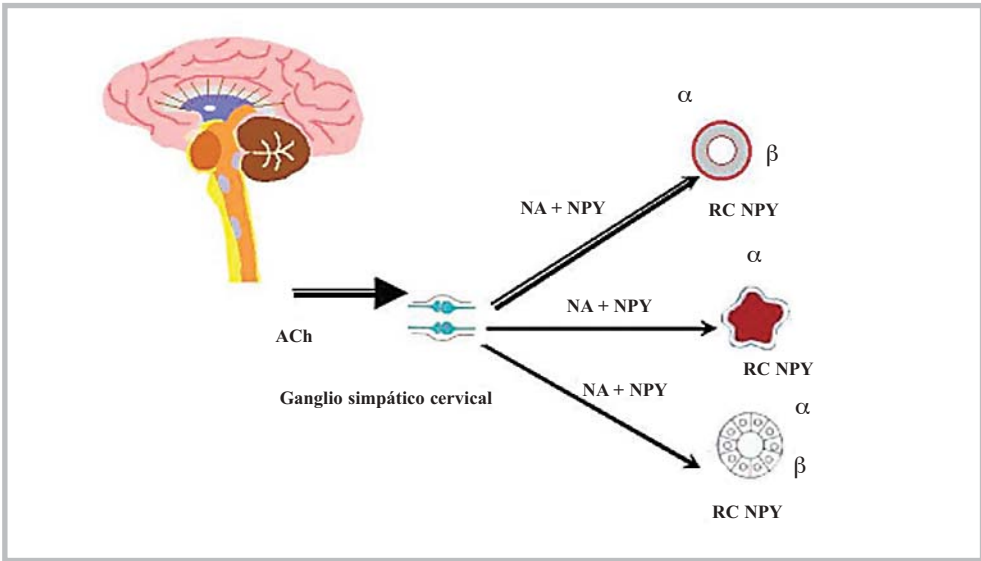


Figura 2. Rc NPY: Receptor para NPY (Neuropéptido Y); α : Receptor alfa-adrenérgico; β : Receptor beta-adrenérgico. Las fibras nerviosas simpáticas preganglionares proceden del sistema nervioso central y liberan ACh al hacer sinapsis con las neuronas del ganglio simpático cervical superior o estrellado (ganglio simpático). Las fibras nerviosas simpáticas postganglionares se encuentran alrededor de vasos sanguíneos, sinusoides venosos y glándulas seromucosas y liberan NA y NPY. NA actúa sobre los receptores adrenérgicos α y β que poseen efectos opuestos de vasoconstricción y vasodilatación, respectivamente. Generalmente predomina el efecto vasoconstrictor debido a que, constantemente, llegan a la mucosa nasal impulsos procedentes del sistema nervioso central, con la finalidad de mantener el tono vascular, en función de las variaciones internas del organismo y de los cambios ambientales.

sas, vasos sanguíneos y bajo el epitelio de revestimiento, originándose en su mayor parte en el ganglio esfenopalatino⁸. Por estimulación de estas terminaciones nerviosas postganglionares se libera acetilcolina, que al actuar sobre los receptores colinérgicos, produce aumento de la secreción nasal y vasodilatación transitoria⁹ (figura 1).

Dentro de la vía nerviosa parasimpática debemos considerar las fibras liberadoras de Polipéptido Intestinal Vasoactivo (PIV) procedentes de los cuerpos neuronales del ganglio esfenopalatino, que contienen tanto ACh como PIV. PIV produce vasodilatación resistente a atropina⁹⁻¹⁰ (figura 1).

Los antagonistas colinérgicos reducen la secreción nasal pero no afectan a la obstrucción, lo que pone en evidencia que el receptor vascular colinérgico es resistente a atropina^{9, 10}.

1.3. INERVACIÓN SENSITIVA

La Sustancia P (SP) y Neurokinina A (NKA)^{9,11-13} se localizan en los cuerpos de las neuronas sensoriales primarias de la médula espinal y del sistema del nervio trigémino,

así como en las ramas periféricas y centrales de ambos orígenes (fibras C sensoriales). Las fibras nerviosas liberadoras de SP y NKA de la mucosa nasal, se distribuyen alrededor de las glándulas seromucosas, vasos sanguíneos, bajo el epitelio e intraepiteliales. También pueden encontrarse fibras que contienen ambos neurotransmisores alrededor de algunos cuerpos neuronales, en el ganglio esfenopalatino. Tanto las fibras que contienen SP y NKA de la mucosa nasal como las del ganglio esfenopalatino, proceden del ganglio trigémino. La localización y liberación común de ambos neurotransmisores se puede explicar por su origen a partir de una misma molécula precursora escindida por proteólisis (figura 1).

Las fibras sensitivas se activan por irritación local de la mucosa nasal debida a agentes irritantes inespecíficos (eter, formalina, humos, etc.) o como consecuencia de la reacción alérgica. Además, la liberación de SP y NKA se produce por conducción antidrómica dando lugar a vasodilatación resistente a atropina y aumento de la permeabilidad vascular con extravasación de proteínas^{8,12-13}.

Otros neuropéptidos liberados a partir de las terminaciones nerviosas sensitivas

son: Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (PGRC), Galanina y Péptido Liberador de Gastrina (PLG), todos ellos con distribución y acciones muy similares a las de SP y NKA^{8, 12-15}.

1.4. NEURORREGULACIÓN DE LA MUCOSA NASAL

Las vías nerviosas sensitiva, simpática y parasimpática están relacionadas entre sí y con el sistema nervioso central, constituyendo un complejo entramado en el que podemos distinguir arcos reflejos centrales que modulan la actividad de todos los tejidos efectores (lecho vascular y glándulas submucosas), arcos reflejos locales vía ganglios parasimpáticos que modulan las respuestas reflejas y reflejos axónicos locales que dan lugar a inflamación neurogénica¹⁴⁻¹⁸.

El principal arco reflejo central (figura 3) está constituido por fibras eferentes parasimpáticas que discurren por el nervio vidiano y fibras aferentes sensitivas que proceden del ganglio trigémino. Dichos nervios sensitivos se encuentran más expuestos a los irritantes inespecíficos a nivel de mucosa nasal, que a nivel de vías respiratorias inferiores lo que se traduce en una actividad refleja constante que modula la función secretora y la permeabilidad nasal. En último

extremo, estos cambios reflejos estarían dirigidos a adaptar el acondicionamiento del aire inspirado a las alteraciones constantes del entorno^{9,10,19}. En este sentido, existen una serie de reflejos nasales que son importantes clínicamente²⁰:

1. Estornudo: producido por estimulación intensa de tipo químico, térmico o físico de la mucosa nasal. En casos extremos puede llegar a desencadenar el cierre del esfínter laríngeo y una vasoconstricción intensa de piel, músculos y vísceras.
2. Vasoconstricción en la mucosa nasal inducida por:
 - Ejercicio físico intenso.
 - Calentamiento de la superficie cutánea y sequedad del aire ambiental.
 - Enfriamiento de la superficie cutánea.
3. Si se aumenta el flujo aéreo a través de una fosa nasal, se produce un aumento de la ventilación del pulmón homolateral.
4. Cuando un sujeto permanece tendido en decúbito lateral, aparece vasodilatación y sensación de obstrucción en la cavidad nasal del mismo lado y vasoconstricción en la fosa nasal contralateral.

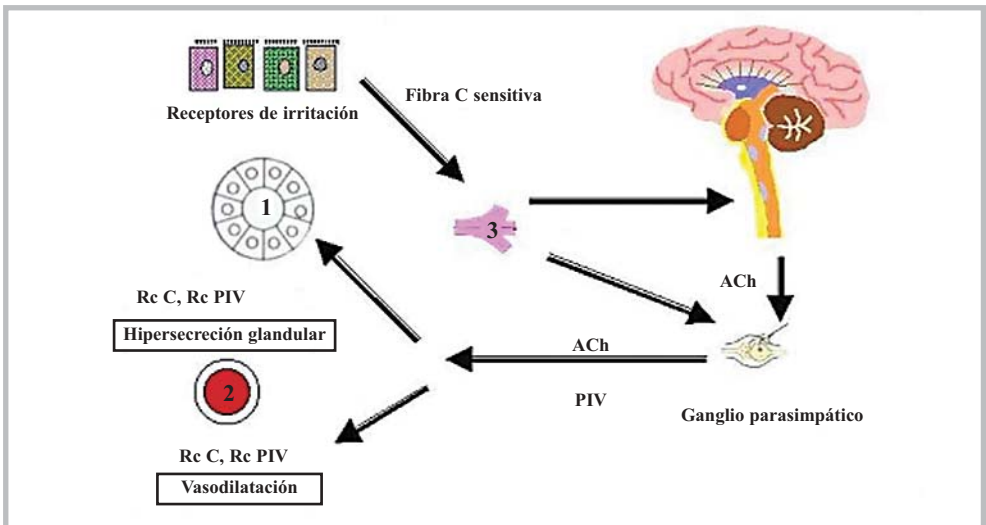


Figura 3. Rc C: RECEPTOR COLINERGICO; Rc PIV: RECEPTOR PARA POLIPÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO; 1: GLÁNDULA SEROMUCOSA; 2: VASO SANGUÍNEO; 3: GANGLIO TRIGÉMINO. El principal arco reflejo a nivel de la mucosa nasal está formado por las fibras aferentes sensitivas que conducen los impulsos nerviosos, producidos por la activación de los receptores de irritación, al sistema nervioso central y fibras eferentes sensitivas que hacen sinapsis con las neuronas localizadas en los ganglios parasimpáticos. La activación de éstas da lugar a la liberación de ACh y PIV por parte de las fibras nerviosas postganglionares, lo que se traduce en vasodilatación e hipersecreción nasal.

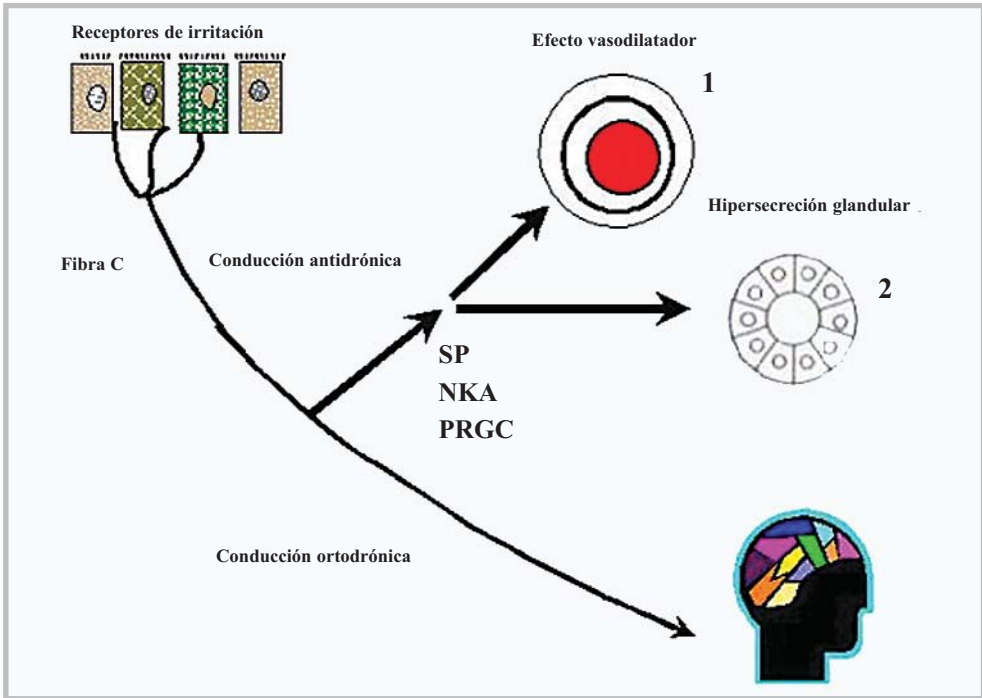


Figura 4. 1. Vaso sanguíneo; 2. Glándula seromucosa. La estimulación de los receptores sensibles de la mucosa nasal da lugar a inflamación neurogénica mediante la liberación de neuropeptidos (SP, NKA y PRGC) por conducción antidrómica, que se traduce en secreción glandular submucosa, vasodilatación y exudación de líquido al espacio intersticial.

Otro aspecto importante en la regulación de las funciones de la mucosa nasal son los reflejos axónicos locales (figura 4) que desencadenan la inflamación neurogénica, tras la activación de los receptores sensibles de las vías aéreas. Este fenómeno se debe a la extensión de los impulsos nerviosos a lo largo de los axones de los nervios sensitivos con liberación antidrómica de neuropeptidos (SP, NKA y PRGC) que alcanzan a varios tejidos. Como resultado de esta estimulación aparece aumento de la secreción nasal, vasodilatación en la mucosa con trasudación de líquido al espacio intersticial y aumento de la permeabilidad del epitelio^{17,18,21}.

Por último, resulta de interés subrayar la influencia ejercida por los neurotransmisores y neuropeptidos en la fisiología de la mucosa nasal¹¹. Entre las bioactividades desempeñadas por ellos se encuentran:

- Control de la homeostasis de la secreción nasal.
- La estimulación de los nervios parasimpáticos induce la secreción de las glándulas, que es bloqueada por atropina y da lugar a vasodilatación. El conocimiento de dichos efectos

resulta útil para investigar la reactividad nasal con metacolina.

- La estimulación de los nervios simpáticos produce vasoconstricción y, consecuentemente, reducción de la resistencia de las vías respiratorias nasales.

2. MECANISMOS PATOGENÉTICOS

La gran variedad de patologías agrupada bajo la denominación de rinitis no alérgica así como la existencia de alteraciones de la fisiología de la mucosa nasal en los pacientes afectados han llevado a elaborar diversas hipótesis acerca de los mecanismos de producción implicados, que se exponen a continuación.

2.1. HIPERREACTIVIDAD NASAL. DESEQUILIBRIO DEL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO

La hiperreactividad nasal (figura. 5) se define como el aumento de la respuesta nasal a estímulos normales (polvo, olores de las comidas, comidas especiadas, cambios

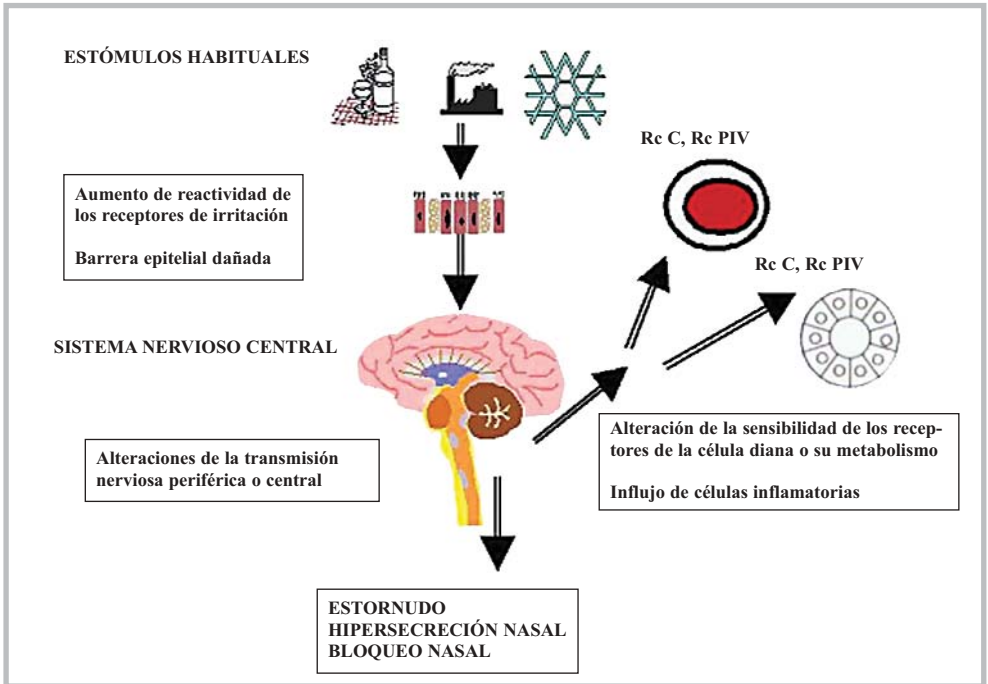


Figura 5. Rc C: Receptor colinérgico; Rc PIV: Receptor para PIV. La hiperreactividad nasal es una característica común a las rinitis alérgica y no alérgica que consiste en un aumento de la respuesta nasal a estímulos habituales (polvo, humos, olores de comidas, bebidas alcohólicas, etc.). Se han formulado diversas hipótesis que intentan explicarla: 1) daño de la barrera epitelial con el consiguiente aumento de permeabilidad; 2) aumento de la sensibilidad de los receptores de irritación de la mucosa nasal; 3) alteraciones de la transmisión nerviosa periférica o central; 4) alteración en la degradación o liberación de mediadores; 5) alteración de la sensibilidad de los receptores de la célula diana; 6) aumento de células inflamatorias.

de temperatura, tinta de imprenta, bebidas alcohólicas, etc.) que da lugar a estornudos, congestión nasal y secreción, como un único síntoma o como combinación de varios de ellos¹¹. Es una característica común para las rinitis alérgica y no alérgica y se han sugerido varias hipótesis para explicarla^{3,9,10,16}:

- 1) Barrera epitelial dañada.
- 2) Aumento de la reactividad de los receptores de irritación de la mucosa.
- 3) Alteraciones en la transmisión nerviosa periférica o central.
- 4) Alteraciones en la liberación o en la degradación de los mediadores.
- 5) Alteraciones en la sensibilidad de los receptores de las células diana o en su metabolismo.
- 6) Influjo de células inflamatorias.

En un subgrupo de pacientes con rinitis perenne no alérgica la única anomalía demostrable es el aumento de la reactividad nasal⁹. Una explicación posible, en este caso, sería la existencia de un "desajuste en el acondicionador nasal de aire" o desequilibrio del

sistema nervioso vegetativo, que constituiría una variante extrema de la fisiología nasal. Algunos de estos pacientes tienen asimismo una respuesta exagerada al enfriamiento en los dedos de las manos y de los pies.

Por otra parte, a pesar de que los mecanismos que explican la hiperreactividad nasal no están esclarecidos totalmente, los datos obtenidos a partir de estudios experimentales¹⁶ han puesto en evidencia la especial importancia del sistema nervioso vegetativo y de los neuropéptidos en la hiperreactividad nasal. La activación de los neceptores de irritación de la mucosa nasal produce sensación de irritación y dolor, seguida de secreción nasal²². La sensación subjetiva de irritación es idéntica en los sujetos normales y en aquellos que padecen rinitis idiopática. Sin embargo, los pacientes que refieren hipersecreción nasal, como síntoma principal, muestran una respuesta secretora significativamente aumentada que parece estar mediada por vía refleja parasimpática, ya que los anestésicos locales y los agentes antimuscarínicos pueden bloquearla. Por lo tanto, la rinitis idiopática con

respuesta hipersecretora se debería más al aumento de la sensibilidad de los mecanismos colinérgicos que a la hiperreactividad de los receptores de irritación.

Por último, se ha demostrado que existe liberación de mediadores mastocitarios en la secreción nasal tras estímulo con aire frío seco, en los pacientes con rinitis inducida por este agente físico, aunque no parece estar mediada por IgE¹⁻². Sin embargo, la rinitis inducida por aire frío seco parece deberse a la activación de las fibras nerviosas sensitivas y el subsiguiente reflejo parasimpático, puesto que puede bloquearse por pretratamiento con atropina y la estimulación con aire frío de una sola fosa nasal provoca la misma respuesta secretora en la cavidad contralateral no estimulada^{16,23}.

2.2. INFLAMACIÓN EOSINOFÍLICA

En algunos pacientes con rinitis perenne no alérgica, la hiperreactividad nasal se acompaña, y posiblemente sea la consecuencia, de una reacción inflamatoria crónica eosinofílica, constituyendo el llamado Síndrome de la Rinitis No Alérgica con Eosinofilia (NARES, en lengua inglesa)^{9,24}. La etiopatogenia de esta enfermedad es desconocida como ocurre con su equivalente bronquial, el asma intrínseco. Una posible explicación²⁵⁻²⁷ sería la existencia de una hiperexcitabilidad beta-adrenérgica debida un estado de estrés. Las consecuencias de la hiperbetaadrenérgica en la mucosa nasal consistirían en trastornos vasculares de tipo congestivo, favorecedores de edema o de anoxia tisular. Esta última daría lugar a que los mastocitos locales liberasen mediadores proinflamatorios con poder quimiotáctico para eosinófilos, sin intervención de IgE. Sin embargo, los trastornos del sistema nervioso vegetativo no explican todos los casos.

Por otra parte, sigue sin aclarar el aspecto de la activación de los eosinófilos²⁴⁻²⁸, aunque se piensa que los neuropéptidos podrían intervenir en algún sentido bien modificando la permeabilidad capilar y la secreción glandular, bien favoreciendo la degranulación mastocitaria. De este modo, los agentes irritantes inespecíficos actuarían sobre el epitelio nasal modificándolo y provocando su disrupción, lo que daría lugar a la exposición de las terminaciones nerviosas sensitivas e induciría la liberación de SP, NKA y PRGC, fundamentalmente. Estas sustancias provocarían vasodilatación, degranulación mastocitaria con la

consiguiente liberación de mediadores proinflamatorios y quimiotácticos para eosinófilos (Histamina, PAF, etc.), y activación directa de eosinófilos con aumento de su citotoxicidad. Al mismo tiempo, el eosinófilo activado liberaría proteínas como la enzima peroxidasa y la Proteína Básica Mayor (PBM) que agravarían las lesiones epiteliales. Finalmente, el eosinófilo activado puede producir y liberar SP manteniendo así un circuito de autoactivación.

2.3. INTOLERANCIA A ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

Algunos de los pacientes afectados de rinitis no alérgica con eosinofilia presentan intolerancia a Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) manifestada como urticaria y angiodema, rinoconjuntivitis, asma, broncodilatación o combinación de varias respuestas²⁹. La patogenia de esta alteración también se desconoce. En algunos casos, la rinitis eosinofílica perenne no alérgica, con o sin intolerancia a AINEs, representa un estadio precoz de la triada de Fernand-Widal, caracterizada por asma intrínseco cortico-dependiente, rinosinupatía crónica con poliposis e intolerancia a aspirina y AINEs^{25,29}. Una posible explicación sería la de que la aspirina y otros AINEs intervienen en el metabolismo del ácido araquidónico bloqueando la vía ciclooxigenasa y desviándolo hacia la vía lipooxigenasa con producción de leukotrienos que darían lugar a aumento de la cantidad de moco, rinorrea y obstrucción, a nivel de las fosas nasales^{3, 29}. Algunos investigadores han demostrado liberación de mediadores mastocitarios desencadenada por aspirina, tales como Prostaglandina D₂, triptasa e histamina, en algunos pacientes con rinitis y asma asociados a intolerancia a AINEs, que presentaban reacciones asmáticas severas y/o sistémicas con participación cutánea y/o gastrointestinal, tras la toma de aspirina³⁰⁻³¹.

Por otra parte, al estudiar las poblaciones de células inflamatorias y la expresión de ARNm de citokinas en la mucosa nasal de pacientes con rinitis sensible a aspirina, se constató un aumento del recuento de eosinófilos, mastocitos y linfocitos T activados, en comparación con las cifras obtenidas en sujetos sanos. Asimismo se observó un número considerablemente mayor de células que contenían ARNm de IL5, mientras que fue menor el de aquellas con ARNm de IL4. Considerando dichos datos, el predominio

de macrófagos y el aumento desproporcionado del ARNm de IL5 respecto al de IL4 sugiere la existencia de otros factores diferentes de los mecanismos "alérgicos" en esta patología³²⁻³⁴.

2.4. AGENTES PATÓGENOS IMPLICADOS EN LA RINITIS INFECCIOSA

Las rinitis infecciosas agudas pueden ser debidas a virus (especialmente de los géneros Rhinovirus, Influenza y Parainfluenza) o a bacterias, más frecuentemente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*⁷. Todos estos agentes patógenos, especialmente los primeros dan lugar a la activación de varios tipos celulares y afectan a la secreción y producción de diversas citoquinas³⁵⁻³⁹.

Las bacterias mencionadas también están implicadas en la rinosinusitis crónica. Además, en algunas enfermedades tales como la fibrosis quística, se consideran agentes patógenos relevantes el *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, junto a algunos hongos (*aspergillus*, *alternaria*, *curvularia*), micobacterias, protozoos y parásitos.

Finalmente, las alteraciones ciliares, congénitas y adquiridas, la inmunodeficiencia y los traumatismos directos pueden predisponer a las personas que los sufren al desarrollo de infecciones agudas y crónicas^{4,7}.

2.5. RINITIS INDUCIDA POR FÁRMACOS

La aparición de los síntomas se debe a los efectos colinérgicos, adrenérgicos, irritantes, o de retención hídrica, derivados de las acciones de los diferentes fármacos.

Se ha implicado en este tipo de rinitis a los vasoconstrictores tópicos nasales, guanetidina, reserpina, fentolamina, etc.⁷.

2.6. RINITIS HORMONAL

Se debe a la alteración del equilibrio de los niveles hormonales, que da lugar a la alteración de la homeostasis de la mucosa nasal. Se producen alteraciones nasales durante el ciclo menstrual, pubertad, gestación, hipotiroidismo o acromegalia^{3,6,7}.

2.7. RINITIS ATRÓFICA

La rinitis atrófica primaria se caracteriza por la atrofia progresiva de la mucosa nasal

y del hueso subyacente. Se ha atribuido a la infección por *Klebsiella ozaenae*, aunque no se ha comprobado el papel patógeno de dicho microorganismo^{7, 39, 40}.

3. RESUMEN

Bajo la denominación de rinitis no alérgica se incluye a una gran variedad de patologías que pueden clasificarse en dos grupos fundamentales: rinitis inflamatoria no alérgica y rinitis no inflamatoria no alérgica. En el primer grupo queda comprendida la rinitis infecciosa cuyo mecanismo de producción sí es conocido, habiéndose implicado a diversos microorganismos en la aparición y mantenimiento de los síntomas, especialmente algunos virus y bacterias. En el resto de los casos la patogénia es esencialmente desconocida, aunque existen alteraciones de la fisiología de la mucosa nasal presentes en la mayoría de los pacientes afectados, que han conducido a la elaboración de distintas hipótesis. En este sentido, se ha detectado:

1. Hiperreactividad nasal inespecífica, consistente en el aumento de la respuesta de la mucosa nasal a estímulos habituales e incremento de la actividad refleja. Existe un subgrupo de pacientes en los que la única anomalía demostrable es el fenómeno mencionado, atribuible a un desequilibrio del sistema nervioso vegetativo o "desajuste del acondicionador nasal del aire", lo que representaría una exageración de la respuesta fisiológica de la mucosa nasal.
2. Infiltrado inflamatorio eosinofílico (NARES) e intolerancia a AINEs.
3. Liberación de mediadores mastocitarios no mediada por IgE en pacientes con rinitis inducida por aire frío seco y en algunos casos de rinitis y asma asociados a intolerancia a AINEs, con reacciones asmáticas severas y/o sistémicas con participación cutánea y/o gastrointestinal, tras la toma de aspirina.
4. Otros: efectos secundarios de diferentes fármacos, alteraciones hormonales, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. TOGIAS AG. *Non-allergic rhinitis*. En: Mygind N, Naclerio RM, Eds. *Allergic and non-allergic rhinitis: clinical aspects*. Copenhagen: Munksgaard, 1993: 159-166.

2. INTERNATIONAL RHINITIS MANAGEMENT WORKING GROUP. *Mechanisms of rhinitis*. En: International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. Allergy 1994; 49 (Supl. 19): S7- S9.
3. INTERNATIONAL RHINITIS MANAGEMENT WORKING GROUP. *Types of rhinitis*. En: International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the Diagnosis and Management Working Group. Allergy 1994; 49 (Supl. 19): 10-12.
4. RAMOS FERNÁNDEZ J, MARTÍNEZ SALAZAR J. *Rinitis no alérgica inflamatoria infecciosa*. En: Pelta R. Algoritmos Diagnósticos y Terapéuticos en Rinitis: del concepto a la decisión. Badalona: EUROMEDICE, 2002: 39-47.
5. DURÁ CALATAYUD M, CARRASQUER MOYA C, PELÁEZ HERNÁNDEZ A. *Rinitis no alérgica inflamatoria no infecciosa*. En: Pelta R. Algoritmos Diagnósticos y Terapéuticos en Rinitis: del concepto a la decisión. Badalona: EUROMEDICE, 2002: 49-53.
6. SÁNTOS PÉREZ J, MORAIS PÉREZ D, RAMÍREZ CANO B. *Rinitis no alérgica no inflamatoria*. En: Pelta R. Algoritmos Diagnósticos y Terapéuticos en Rinitis: del concepto a la decisión. Badalona: EUROMEDICE, 2002: 55-61.
7. Aria Workshop Report. 1. Clasificación. En: Aria Workshop Report. *La rinitis alérgica y su impacto sobre el asma*. Alergol Immunol Clin 2003; 18 (Supl. 1): S4-S6.
8. UDDMAN R, ANGGÅRD A, WIDDICOMBE JG. *Nerves and neurotransmitters in the nose*. En: Mygind N, Pipkorn U (eds.). Allergic and Vasomotor Rhinitis: Pathophysiological Aspects. Copenhagen: Munksgaard, 1987: 50-62.
9. MYGIND N. *Pathogenesis of non-allergic rhinitis. "Maladjustment of the nasal air conditioner"*. En: Mygind N. Essential Allergy. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986: 287-290.
10. Senent CJ, Panadero P, Gonzalez ML, Santana P. Etiología y fisiopatología. En: Senent CJ. Rinitis (II). PAR 1989; 82: 9-30.
11. ARIA WORKSHOP REPORT. 4.3. *Neurotransmisores*. En: Aria Workshop Report. La rinitis alérgica y su impacto sobre el asma. Alergol. Immunol. Clin. 2003; 18 (Supl. 1): S51-S52.
12. PERNOW B. *Substance P*: Its distribution, pharmacological actions and possible physiological role in sensory neurons. Clin Physiol 1981; 1: 235-251.
13. LUNDBLAD L, LUNDBERG J, BRODIN E, ANGGÅRD A. *Origin and distribution of capsaicin-sensitive substance P-immunoreactive nerves in the nasal mucosa*. Acta Otolaryngol (Stockh.) 1983; 96: 485-493.
14. MALM L, OKUDA M, DIEGES PH. *Direct and reflex actions of biochemical mediators*. En: Mygind N, Pipkorn U, Eds. Allergic and Vasomotor Rhinitis: Pathophysiological Aspects. Copenhagen: Munksgaard, 1987: 214-219.
15. RAPHAEL GD, BARANIUK JN, KALINER MA. *How and why nose runs*. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 2: 457-467.
16. ANGGÅRD A. *NASAL HYPERREACTIVITY*. En: Scheynius A. 1994 Postgraduate Course in allergological aspects of ear-nose and throat. ICACI XV/EAACI '94. Milwaukee (USA): Perspectives of allergy, 1994: 16-22.
17. KUNKEL G, SCHIERHORN K, ZHANG M, NIEHUS J, BAUMGARTEN C, SCHULTZ KD, GRAF K, RATTI H. *Neuropeptides in asthma and rhinitis*. En: Basomba A, Sastre J, Eds. Proceedings I. Proceeding of the Plenary Sessions, Main Symposia and afternoon Symposia. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology ECACI '95. Madrid, Rastignano-Bologna: Monduzzi Editore International Proceeding Division, 1995; 169- 177.
18. WIDDICOMBE JG. *NEUROREGULATION OF THE NOSE AND BRONCHI*. En: Basomba A, Sastre J, Eds. Proceedings I. Proceeding of the Plenary Sessions, Main Symposia and afternoon Symposia. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology ECACI '95. Madrid, Rastignano-Bologna: Monduzzi Editore Intenational Proceeding Division, 1995; 375-380.
19. WIDDICOMBE JG. *Microvascular anatomy of the airways*. En: Busse WW, Holgate ST, Eds. Asthma and Rhinitis. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1995: 722-732.
20. BRAIN DJ. *Anatomy, physiology and ultrastructure of the nose*. En: Mackay Y, Ed. Rhinitis. Mechanisms and Management. London, New York: Royal Society of Medicine Services Limited, 1989: 11-31.
21. MCDONALD DM. *Neurogenic inflammation in the respiratory tract: Actions of sensory nerve mediators on blood vessels and epithelium of the airway mucosa*. Am Rev Respir Dis 1987; 36: S65-S71.
22. STJÄRNE P, LUNDBALD L, LUNDBERG JM, ANGGÅRD A. *Capsaicin and Nicotine sensitive afferent neurons and nasal secretions in healthy volunteers and in patients with vasomotor rhinitis*. Br J Pharmacol 1989; 96: 693-701.
23. NACLERIO RM, BAROODY FM. *In vivo human models for the study of anticholinergic drugs*. J Allergy Clin Immunol 1995; 95 (5 pt. 2): 1069-1079.
24. JACOBS RL, FREEDMAN PM, BOSWELL RN. *Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome)*. Clinical and immunologic presentation. J Allergy Clin Immunol 1981; 67: 4: 253-262.
25. KANNY G, MONERET-VAUTRIN DA. *Rinitis no alérgica eosinofílica o NARES*. Essentialia UCB (Ver. Esp.), 1994; 20: 2: 11-16.
26. MONERET-VAUTRIN DA, JANKOWSKI R, BENE MC, KANNY G, HSIEH V, FAURE G, WAYOFF M. *NARES: a model of inflammation caused by activated eosinophils?* Rhinology 1992; 30: 161-168.
27. MONERET-VAUTRIN DA, WAYOFF M, HSIEH V. *La rhinite non-allergique à éosinophiles (NARES)*. *Du diagnostique aux interrogations pathogéniques*. Ann Oto Larigol 1988; 105: 553-557.
28. DE SIMONE C, FERRARI M, FERRARELLI G, RUMI C, PUGNALONI L, SORICE F. *The effects of substance P on human eosinophils receptors and functions*. Ann NY Acad Sci 1987; 496: 226-233.
29. BASOMBA RIBA A, PRIETO ANDRES L. *Asma asociado a intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos*. En: SEAIC. Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Tomo III. Alergología Clínica (I). Madrid: Luzán 5, 1986; 331-367.

30. LEE TH, SMITH CM, ARM JP, CHRISTIE PE. *Mediator release in aspirin-induced reactions.* J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 6: 827-829.
31. BOSSO JV, SCHWARTZ LB, STEVENSON DD. *Tryptase and histamine release during aspirin-induced respiratory reactions.* J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 6: 830-837.
32. VARGA EM, JACOBSON MR, MASUYAMA K, RAK S, TILL SJ, DARBY Y, et al. *Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis.* Eur Respir J 1999; 14: 610-615.
33. COWBURN AS, SLADEK K, SOJA J, ADAMEK L, NIZANKOWSKA E, SZCZEKLIK A, et al. *Overexpression of leukotriene C4 Synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma.* J Clin Invest 1998; 101: 834-846.
34. SANAK M, SIMON HU, SZCZEKLIK A. *Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin induced asthma.* Lancet 1997; 350: 1599-1600.
35. LINDEN M, GREIFF L, ANDERSSON M, SVENSSON C, AKERLUND A, BENDE M, et al. *Nasal Cytokines in common cold and allergic rhinitis.* Clin Exp Allergy 1995; 25: 166-172.
36. AFZELIUS BA. *Ultrastructure of human nasal epithelium during an episode of coronavirus infection.* Virchows Arch 1994; 424: 295-300.
37. PROUD D, GWALTNEY J JR., HENDLEY JO, DINARELLO CA, GILLIS S, SCHLEIMER RP. *Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds.* J Infect Dis 1994; 169: 1007-1013.
38. VAN KEMPEN M, BARCHERT C, VAN CAUWENBERGE P. *An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections.* Rhinology 1999; 37: 97-103.
39. GOODMAN WS, DE SOUZA FM. *Atrophic rhinitis.* Otolaryngol Clin North Am 1973; 6: 773-782.
40. HENRIKSEN S, GUNDERSEN W. *The aetiology of azaena.* Acta Pathol Microbiol Scand 1959; 47: 380-386.