

Patogenia de la rinitis alérgica

Inmaculada Sánchez-Guerrero Villajos

La rinitis alérgica es una enfermedad caracterizada por prurito nasal, estornudos, rinorrea y obstrucción nasal. Los signos y síntomas que caracterizan a esta enfermedad son el resultado de una respuesta de hipersensibilidad tipo I a diversos alérgenos, como confirma la correlación entre síntomas, niveles de IgE sérica y liberación de histamina. Las reacciones de tipo I también se conocen como reacciones de hipersensibilidad inmediata, están mediadas por IgE y en ellas tienen lugar una serie de acontecimientos:

- 1º Hay una exposición al antígeno, que en este caso se denomina alérgeno.
- 2º Los alérgenos interactúan con los linfocitos B y T, para producir anticuerpos IgE.
- 3º Estos anticuerpos se unen a células que poseen receptores con alta afinidad para IgE como mastocitos y basófilos, localizados en la superficie cutánea y mucosa y en la periferia de las vénulas.
- 4º Ante la reexposición al alérgeno, éste interacciona con las moléculas de IgE fijadas a las células, produciendo una serie de alteraciones a nivel de la membrana celular que conducen a la liberación de sustancias biológicamente activas, conocidas como mediadores de la reacción alérgica. A través del proceso de degranulación, los mediadores preformados, tales como la histamina y los factores quimiotácticos, son liberados¹. Otros mediadores tales como las prostaglandinas y los leucotrienos son for-

mados de *novo* a partir de substratos de membranas.

- 5º Por último, estos mediadores ejercen su acción sobre diversos órganos, induciendo la aparición de síntomas a través de dos mecanismos principales: directamente, actuando sobre los receptores farmacológicos de las células; o indirectamente, mediante un reflejo parasimpático (trigémino y vidiano).

La rápida liberación de mediadores tales como histamina, prostaglandinas y leucotrienos conduce a una reacción inmediata. Con frecuencia, se acompaña de una reacción de fase tardía, asociada con una respuesta inflamatoria procedente de eosinófilos, basófilos y neutrófilos en un intervalo de 3 a 12 horas². Una vez que un paciente se hace hiperreactivo, sustancias no alérgicas, tales como cambios climáticos, humo de tabaco, olores, etc, pueden inducir o prolongar los síntomas de rinitis^{3,4}.

La mucosa nasal es fácilmente accesible a la provocación con alérgenos, a la recogida de secreciones y al estudio citológico mediante biopsia y raspado, con un riesgo mínimo para el paciente, lo que ha permitido la realización de múltiples estudios que han ayudado a una mejor comprensión de la patogenia de estos procesos. La provocación antigénica conduce en los pacientes alérgicos a la activación de diferentes tipos celulares, consecuencia de lo cual, se liberan mediadores que producen varios efectos sobre los vasos sanguíneos, glándulas exocrinas y fibras nerviosas, desencadenando la aparición de los síntomas alérgicos^{5,6}.

Así, por medio de la provocación nasal, analizando las células y mediadores secretados, se han podido analizar los acontecimientos que tienen lugar durante las fases precoz y tardía de la reacción alérgica⁷.

1. FUNCIÓN DE LOS MEDIADORES EN LA PRODUCCIÓN DE SÍNTOMAS Y SIGNOS DE LA RINITIS

1.1 FISIOPATOLOGÍA DEL PRURITO Y EL ESTORNUDO

Los mediadores de la reacción alérgica capaces de estimular los receptores nerviosos del epitelio, como la histamina y las quininas, desencadenan un mecanismo reflejo, que conduce al estornudo, como se ha descrito en el capítulo anterior. Es posible que la proteína mayor básica (PMB), por su acción lesiva sobre el epitelio, sea capaz de inducir un estímulo sobre estos receptores. El prurito podría tener su origen en los receptores sensitivos, con o sin participación de los neuropéptidos y con participación de la histamina.

1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBSTRUCCIÓN NASAL Y DE LA HIPERSECRECIÓN NASAL

La obstrucción nasal es desencadenada por una serie de fenómenos vasculares, como son la vasodilatación y la extravasación plasmática, que conducen a la producción de edema y secreción nasal. La secreción nasal es consecuencia del estímulo glandular directo y de la vasodilatación aferente que aporta la energía necesaria para un incremento de actividad.

Acción de los mediadores de la reacción alérgica

Se ha investigado ampliamente, durante los últimos años, sobre los mecanismos de la reacción alérgica y, aunque la histamina continúa considerándose como uno de los principales efectores de la reacción alérgica, se ha comprobado que también participan otros muchos mediadores, producidos por diferentes tipos celulares (figura 1). Así, mediadores, citoquinas, quimioquinas, neuropéptidos, moléculas de adhesión y células cooperan, formando una red compleja que

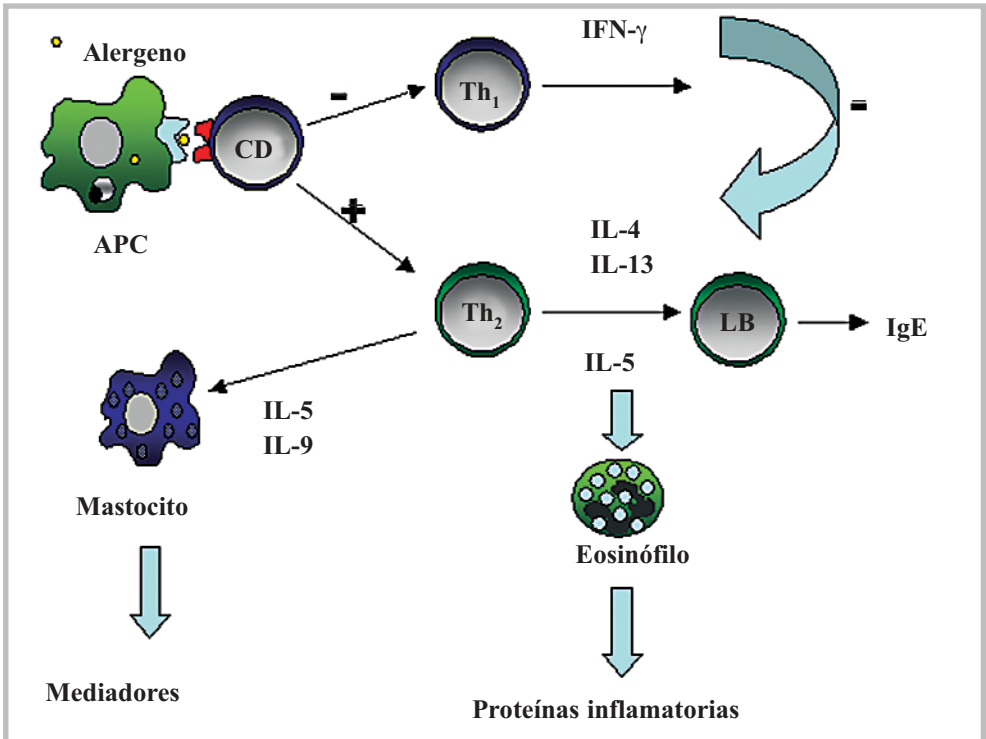


Figura 1. Células, citocinas y mediadores implicados en la patogenia de la rinitis alérgica.

provoca los síntomas específicos y la hiperreactividad inespecífica de la rinitis alérgica.

A) Histamina

La histamina es el principal mediador cuantitativamente secretado por basófilos y mastocitos tras la estimulación inmunológica, está presente como mediador preformado en los mastocitos⁸ y se secreta tanto por la activación de mastocitos y basófilos por IgE, a través de su unión al receptor de alta afinidad, FcεRI, como por desencadenantes inespecíficos.

Muchos de los síntomas de la rinitis alérgica pueden ser inducidos por histamina^{9,10}. Produce prurito y estornudos por acción sobre los nervios sensoriales¹¹, estimula la secreción nasal por dos mecanismos: en primer lugar, tiene una acción directa sobre las células endoteliales^{12,13}, produciendo vasodilatación, extravasación de proteínas plasmáticas y edema. En segundo lugar, estimula la secreción glandular por mecanismo indirecto¹⁴. Sobre la obstrucción nasal, tiene efectos moderados y de corta duración¹⁵. Es de destacar que la histamina se libera tanto en la fase precoz de la reacción alérgica¹⁶ como en la tardía¹⁷.

La histamina, además, tiene propiedades proinflamatorias e inmunorreguladoras¹⁸, induciendo un aumento de la expresión de moléculas de adhesión¹⁹ y citoquinas proinflamatorias, como IL-6 e IL-8, en las células endoteliales^{20,21} y quimiotaxis de neutrófilos²².

B) Metabolitos del ácido araquidónico

La metabolización del ácido araquidónico genera la formación de los compuestos eicosanoides, que engloban a los prostanoïdes, ácidos hidroxieicosatetraenoïcos (HETE), leucotrienos (LT) y lipoxinas (LX)²³. Estos mediadores proinflamatorios ejercen efectos potentes sobre la rinitis²⁴.

La PGD₂ es el prostanoïde que predominantemente se libera tras la degranulación de los mastocitos y produce obstrucción nasal prolongada²⁵. PGE₂ y PGI₂ producen vasodilatación y aumentan el edema mucoso²⁶. Sin embargo, a pesar de que PGE₂ actúa generalmente como vasodilatador, se ha descrito que tiene efectos vasoconstrictores de la mucosa nasal²⁷.

Los leucotrienos (LTB₄, C₄, D₄ y E₄) y las lipoxinas (LXA₄ y B₄) pertenecen a la familia

de los eicosanoides generados por la lipooxigenasa. Entre las propiedades fisiológicas atribuidas a los sulfidopéptido- ω cisteinil-leucotrienos (CysLT) se incluyen: el aumento de la permeabilidad vascular y edema, con vasodilatación y producción de moco²⁸ y su participación en el reclutamiento de eosinófilos en las vías respiratorias²⁹. Por otra parte, LTB₄ induce el reclutamiento de neutrófilos y LXA₄ parece tener propiedades antiinflamatorias³⁰.

C) Quininas

Se cree que las quininas pueden participar en el mecanismo de la rinitis³¹. Además, se ha encontrado un aumento de las concentraciones de quininas en secreciones nasales tras la estimulación alérgica³².

Las taquiquininas inducen aumento de la exudación plasmática, destilación nasal y bloqueo independiente de la histamina³³ y generan sustancia P³⁴. La aplicación de capsaicina a la mucosa nasal produce estornudos dolorosos y secreción nasal^{35,36}, aunque se ha descrito que la aplicación repetida de capsaicina a la mucosa nasal mejora los síntomas de rinitis perenne³⁷.

D) Citoquinas

Citoquinas proinflamatorias. IL-10, TNF (factor de necrosis tumoral), IL-6 e IL-18 son potenciadores inespecíficos de la inflamación, activando a los linfocitos T y B, induciendo la expresión de moléculas de adhesión y estimulando la secreción de citoquinas y quimioquinas. Estas citoquinas participan en las fases precoz y tardía de la respuesta alérgica³⁸. Tras la estimulación de la mucosa nasal por el alérgeno, aumentan las concentraciones de IL-1 β , TNF- α e IL-6 en la secreción nasal³⁹, aumento más acusado en la fase tardía⁴⁰. Sobre el origen de estas citoquinas proinflamatorias, es posible que se liberen inicialmente por mecanismos dependientes de IgE, pero que se vuelvan a secretar por las células inflamatorias a través de la cascada de citoquinas.

Citoquinas relacionadas con Th₂. En pacientes con rinitis alérgica se ha observado un aumento de algunas citoquinas de tipo Th₂⁴¹⁻⁴⁴, como son IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 y GM-CSF, esta última producida por células Th₁ y Th₂. IL-4 e IL-13 son citoquinas imprescindibles para la regulación de la síntesis de

IgE⁴⁵⁻⁴⁶, mientras que IL-3, GM-CSF e IL-5 actúan sobre la estirpe celular de los eosinófilos, a diferentes niveles. A nivel central, estimulan la producción de progenitores eosinofílicos en la médula ósea. A nivel periférico, activan a los eosinófilos en reposo e inducen su maduración, quimiotaxis al foco inflamatorio y aumentan su supervivencia, inhibiendo la apoptosis. Mediante estudios de inmunohistoquímica e hibridación *in situ*, se ha demostrado que estas citoquinas pueden ser secretadas en la mucosa nasal por linfocitos T, mastocitos, basófilos, eosinófilos y células epiteliales⁴⁷⁻⁴⁹.

Otras citoquinas y factores de crecimiento. Las células epiteliales nasales producen una citoquina que induce crecimiento, diferenciación, activación y quimiotaxis de los mastocitos, el factor de células madre (SCF). Citoquina que se ha encontrado aumentada en las secreciones nasales de pacientes con rinitis alérgica⁵⁰⁻⁵¹. También se ha confirmado un aumento de los niveles séricos de NGF (factores de crecimiento nervioso) en sujetos alérgicos⁵². Dicho aumento se correlaciona con un aumento de la sensibilidad del reflejo del estornudo y mayor secreción y extravasación plasmática, debida a estimulación de los nervios sensoriales⁵³.

E) Quimioquinas

Las quimioquinas son responsables de la atracción de leucocitos sanguíneos a los tejidos inflamados⁵⁴. Se agrupan en familias según su estructura y células diana. Las quimioquinas C-C, como RANTES y eotaxina, regulan la migración de los eosinófilos⁵⁵ y aparecen aumentadas en individuos alérgicos⁵⁶⁻⁵⁷. La eotaxina, liberada fundamentalmente por las células endoteliales, es uno de los principales factores quimiotácticos de eosinófilos, aunque también atrae al foco otras células como linfocitos Th₂. Además, actúa sobre la migración y diferenciación de mastocitos y sobre las células progenitoras de la médula ósea⁵⁸.

Otras quimioquinas, como IL-8, actúan fundamentalmente sobre neutrófilos⁵⁹. Así, tras la provocación alérgica, se ha observado un aumento de las secreciones nasales durante las fases precoz y tardía de la reacción alérgica, acompañado de un aumento en el número de neutrófilos⁶⁰.

Los MCP presentan actividad quimiotáctica sobre eosinófilos, linfocitos y monocitos fundamentalmente, condicionando la apari-

ción de estas células en la mucosa nasal y contribuyendo así a la patogenia de la rinitis alérgica⁶¹. Se ha detectado un aumento tanto de MCP-1, activador de monocitos y basófilos⁶², como de MCP-3 y MCP-4, quimiotácticos de eosinófilos⁶¹.

Acción de las enzimas intracelulares

Los eosinófilos, tras su activación, liberan productos muy tóxicos, como son la proteína básica mayor (PBM), la proteína catiónica del eosinófilo (PCE), la neurotoxina derivada del eosinófilo (NDE) y radicales oxigenados libres, que son capaces de causar lesión del epitelio^{63,64}, favoreciendo la penetración de antígeno, a la vez que aumentan la permeabilidad vascular y la secreción mucosa. Por otra parte, la fosfatasa ácida y la arilsulfatasa son capaces de bloquear la acción de los cisteinil-leucotrienos⁶⁵. Además, se ha descrito una quinina del basófilo que podría actuar como otras quininas y existen peroxidasas con actividad pro-inflamatoria que facilitarían la obstrucción nasal⁶⁶.

Acción de los transmisores nerviosos

Los nervios presentes en la mucosa nasal son nervios colinérgicos y no adrenérgicos (NANC)⁶⁷. La acetilcolina, neurotransmisor de la vía parasimpática, conduce a una dilatación de los vasos y a un incremento de la secreción, lo que se traduce en un incremento moderado de las resistencias nasales. La noradrenalina, transmisor de la vía simpática, induce vasoconstricción, por lo que no parece intervenir en la obstrucción nasal, aunque se ha sugerido que la adrenalina, procedente de las suprarenales, vía receptor β_2 , podría conducir a la vasodilatación y obstrucción nasal⁶⁶.

Acción de los neuropéptidos

Las fibras C sensoriales del ganglio trigémino contienen sustancia P (SP), neuroquininas (NK) A y K y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)⁶⁸, contenidos en las terminaciones nerviosas alrededor de los vasos sanguíneos, así como por debajo o dentro del epitelio. Las fibras colinérgicas contienen péptido intestinal vasoactivo (PIV)⁶⁹ y algunas neuronas adrenérgicas que inervan las arterias contienen el neuropéptido Y (NPY), donde parece ac-

tuar como un vasoconstrictor de acción prolongada⁷⁰⁻⁷².

La sustancia P actúa por la vía de los receptores NK₁ localizados en el epitelio, glándulas y vasos sanguíneos⁷³. Estimula la secreción de las glándulas submucosas⁷³, aumenta el flujo sanguíneo nasal por su capacidad de provocar una vasodilatación aferente⁷⁴ e induce edema microvascular en las vénulas postcapilares⁷⁵. La neurokinina A, actuando por la vía de los receptores NK, también tiene efecto secretor.

Las fibras nerviosas que contienen péptido intestinal vasoactivo (PIV) se corresponden con la distribución de los nervios colinérgicos⁷⁶. Sus receptores están localizados en arterias, glándulas submucosas y células epiteliales. El PIV estimula la secreción serosa, induce vasodilatación y puede regular el aclaramiento mucociliar^{77,78}.

Los receptores para el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en la nariz, se encuentran en elevada concentración en la capa muscular de arterias y arteriolas⁷⁹. El CGRP induce vasodilatación y al estar localizado en el tejido periganglionar, actuaría como estímulo directo de secreción glandular.

Por otra parte, bombesina estimula la mucosa nasal humana y la secreción de células serosas in vivo⁸⁰.

1.3. MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LA EOSINOFILIA NASAL

La eosinofilia es un hallazgo característico de la inflamación alérgica⁸¹⁻⁸³, aunque no se conocen con certeza los mecanismos de la migración de eosinófilos al foco inflamatorio. La observación de que el número de eosinófilos en tejidos y secreciones excede al número en sangre periférica, sugiere que existen mecanismos que favorecen su activación, atracción y supervivencia en lugares extravasculares (figura 2), proceso en el que adquieren importancia las moléculas de adhesión⁸⁴. Tras la provocación alérgica de individuos alérgicos sin síntomas, aumentan los recuentos de eosinófilos en lavados nasales de forma significativa comparando con los sujetos no provocados y con la respuesta de sujetos no alérgicos provocados con antígeno⁸⁵.

Los eosinófilos se desarrollan en la médula ósea a partir de células progenitoras

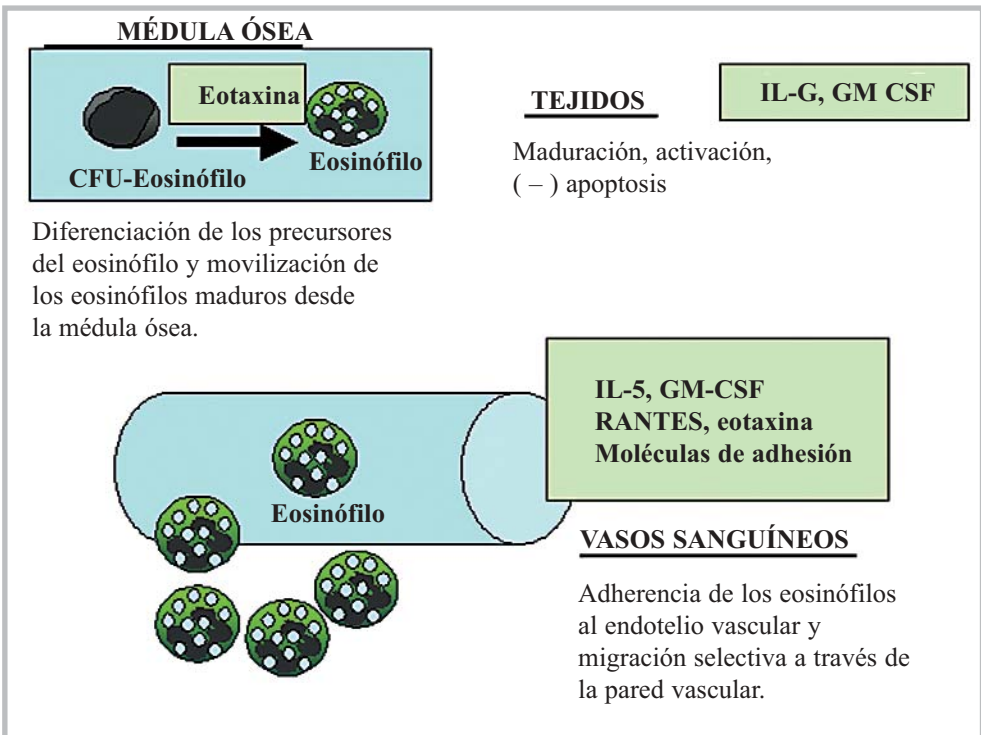


Figura 2. Citocinas y quimioquinas implicadas en la producción de la eosinofilia.

CD34⁺, precursor común de eosinófilos y basófilos⁸⁶. La eotaxina parece ser fundamental para la maduración y secreción de los eosinófilos de la médula ósea. Migran a los tejidos tras recibir una señal apropiada, por un mecanismo en el que participan citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión. IL-5^{87,88} y GM-CSF⁸⁹ actúan incrementando el reclutamiento de eosinófilos, la maduración final y la expresión de sus moléculas de adhesión. Algunas quimioquinas, como RANTES^{90,91} y eotaxina⁹², también actúan en el reclutamiento de los eosinófilos, aumentándolo y, posiblemente, potenciando su activación. Los eosinófilos se unen a glicoproteínas adherentes en las superficies epitelial y endotelial, requisito esencial para la migración de eosinófilos, esta unión promueve la interacción de los leucocitos con los tejidos. Dentro del tejido, los eosinófilos maduran y permanecen vivos durante varios días o semanas. Dependen de señales de supervivencia del ambiente que les permiten superar la apoptosis^{93,94}, esta última regulada por citoquinas, receptores de superficie y vías de señal intracelulares.

El acúmulo de eosinófilos en los tejidos nasales es un factor causal en la patogénesis de la rinitis. Hay evidencia de que los eosinófilos producen directamente daño celular en aquellos tejidos con eosinofilia. Los mediadores de los eosinófilos, tales como la PMB pue-

den causar lisis de células nasales epiteliales en cultivos, en presencia de iones pueden promover la degranulación de mastocitos y se ha demostrado que inducen un aumento de la permeabilidad en las uniones celulares de la mucosa nasal en la rinitis alérgica⁹⁵. Además, los eosinófilos pueden liberar mediadores como el factor activador de plaquetas (PAF), que aumenta la permeabilidad vascular, es un factor quimiotáctico para otros eosinófilos^{96,97} y estimula la liberación de leucotrieno C₄ (LTC₄) que produce rino-rrhea y congestión nasal, además de estimular la liberación de PMB por los eosinófilos^{98,99}.

Como se ha comentado, la rinitis alérgica presenta una fase precoz, que con frecuencia se sigue de otra fase tardía. Una vez que se ha revisado la acción de los diferentes mediadores, corresponde describir los síntomas que caracterizan a cada una de estas fases, así como el papel que ejercen los distintos mediadores y células implicados.

2. FASE PRECOZ DE LA REACCIÓN ALÉRGICA

A los pocos minutos de la provocación nasal, los pacientes presentan rinorrea, prurito, estornudos y, ocasionalmente, obstrucción¹⁰⁰ (figura 3).

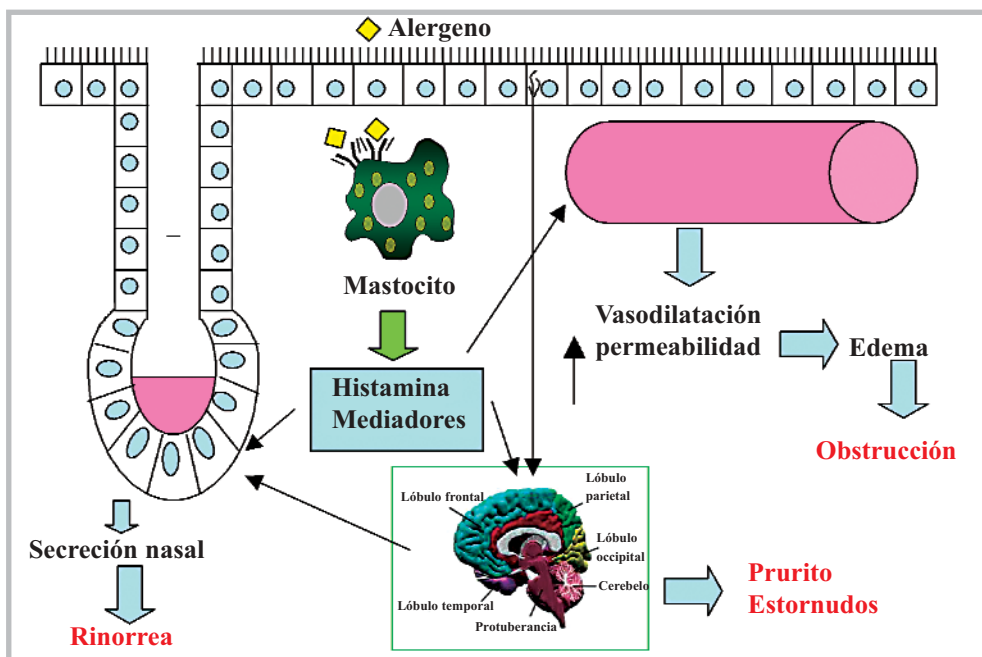


Figura 3. Fase precoz de la reacción alérgica.

Secreción de mediadores vasoactivos

Tras el estímulo con alérgeno se activan los mastocitos con liberación de algunos mediadores como histamina, PGD_2 , CysLT y triptasa^{101,102}.

Exudación plasmática

Desciende el flujo sanguíneo de la mucosa nasal¹⁰³ y se observa exudación plasmática, condicionando hipersecreción y congestión nasal. El exudado nasal contiene quininas¹⁰⁴, mediadores, albúmina, inmunoglobulinas, histamina, mediadores proinflamatorios y fragmentos del complemento activado^{105,106}.

Activación de las células epiteliales

Demstrado por un aumento en la expresión de moléculas de adhesión¹⁰⁷. No se sabe si la activación es directa o por acción de los mediadores liberados por los mastocitos.

Neuropéptidos

El prurito y los estornudos son los síntomas principales debidos a la activación por

histamina de las terminaciones nerviosas localizadas en las fuertes uniones epiteliales. La secreción glandular se estimula directamente por agonistas α -adrenérgicos y colinérgicos¹⁰⁸.

Secreción de factores quimiotácticos

Los mastocitos y células epiteliales liberan factores quimiotácticos (citoquinas y mediadores) y PAF, que desencadenan una cascada de factores inflamatorios.

3. FASE TARDÍA DE LA REACCIÓN ALÉRGICA (FTR)

Comienza a las 3-5 horas de la provocación, con un pico máximo a las 6-12 horas (figura 4). Se manifiesta en forma de obstrucción nasal y, en menor grado, rinorrea y estornudos.

Activación celular y secreción de mediadores proinflamatorios

La fase tardía se caracteriza por la aparición de células inflamatorias a nivel local: Eosinófilos, con aumento de sus proteínas PCE y PBM. La magnitud del bloqueo nasal

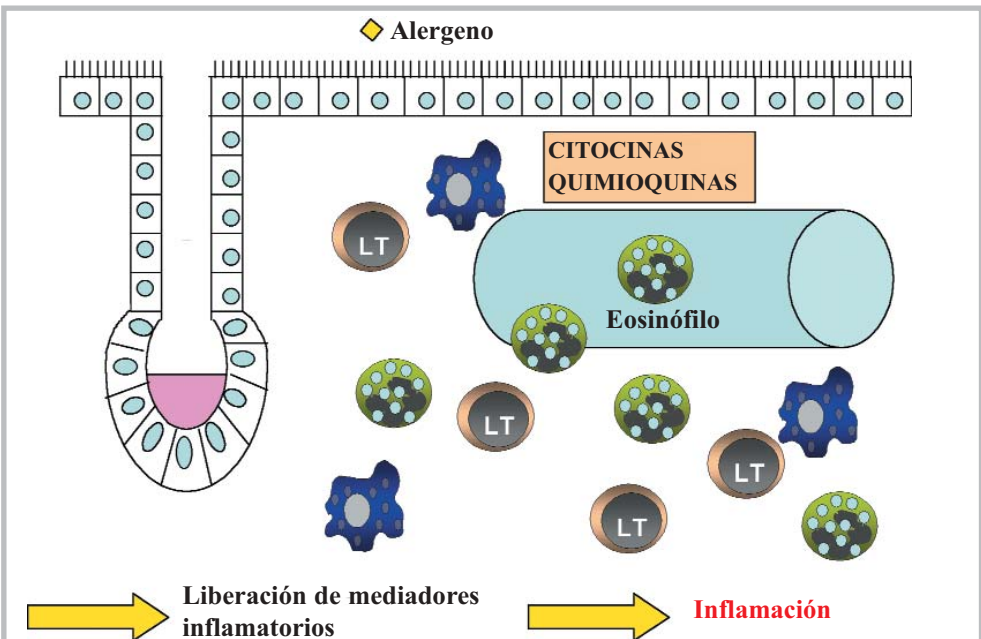


Figura 4. Fase tardía de la reacción alérgica, caracterizada por el reclutamiento local de células inflamatorias y la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios.

está relacionado con el número de eosinófilos en las secreciones; Basófilos; Linfocitos T CD4⁺ activados, portadores del receptor de IL-2, CD25. Neutrófilos, no se sabe aún cual es su papel.

Algunos de los mediadores encontrados en el fluido nasal son: histamina, CysLT, proteínas del eosinófilo, quininas y PGD₂.

Citoquinas, quimioquinas y fase tardía de la reacción

Las citoquinas y quimioquinas son fundamentales en el reclutamiento, activación y perpetuación de las células en el infiltrado inflamatorio. Durante la FTR se liberan sustancias quimioatrayentes de eosinófilos (IL-5, GM-CSF, eotaxina, RANTES) y de neutrófilos (IL-8). Se ha observado una relación estrecha entre la expresión de ARN-m de citoquinas del tipo Th₂ y el número de eosinófilos activados (EG₂⁺), indicando la importancia e interdependencia de ambos tipos celulares en el desarrollo de las respuestas nasales tardías. También se ha demostrado un aumento local de las concentraciones de ARN-m de IL-4, IL-10 e IL-13, que quizá pudieran justificar la producción local de IgE.

Reclutamiento de células inflamatorias y moléculas de adhesión

La acumulación de células inflamatorias en la mucosa nasal es característica de la FRT. Para ello, es fundamental el paso de células sanguíneas a través del endotelio a la submucosa, hecho facilitado por el aumento de expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular.

Supervivencia de las células inflamatorias

La supervivencia de las células inflamatorias en la zona de reacción alérgica depende de los fenómenos de muerte celular que se produzcan durante la evolución de la inflamación de las vías respiratorias. Puede producirse muerte celular durante la evolución de la inflamación¹⁰⁹ o por apoptosis (muerte celular programada), destinada a la eliminación de células superfluas y dañadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. RICKETTI AJ. *Allergic rhinitis*. En: Patterson R, et al, eds. *Allergic diseases: diagnosis and management*. Philadelphia: Lippincott, 1993; 225-253.
2. KLEMENTSSON H. *Eosinophils and the pathophysiology of allergic rhinitis*. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1058-1064.
3. DEMICHEI ME, NELSON L. *Allergic rhinitis*. *Am Fam Physician* 1988; 37: 251-263.
4. KALINER M, LEMANSKE R. *Rhinitis and asthma*. *JAMA* 1992; 268: 2811-2813.
5. LIU MC, HUBBARD WC, PROUD D, STEALEY BA, GALLI SJ, KAGEY-SOBOTKA A et al. *Immediate and late inflammatory responses to ragweed antigen challenge of the peripheral airways in allergic asthmatics*. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 51-58.
6. TALBOT SF, ATKINS PC, GOETZL EJ, ZWEIMAN B. *Accumulation of leukotriene C₄ and histamine in human allergic reaction*. *J Clin Invest* 1985; 76: 650-656.
7. LÓPEZ MC, BARRANCO P, FIANDOR AM, MARTÍNEZ F. *Rinitis alérgica*. En: SEAIC. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*. Tomo IV. *Alergología Clínica (II)*. Madrid: Luzán 5, S.A. Ediciones, 1986; 149-166.
8. RILEY JF. *Amine secreting tumors. The amine content of mast cells*. *Proc R Soc Med* 1967; 60: 797-798.
9. BEAVEN MA. *Histamine: its role in physiological and pathological processes*. *Monogr Allergy* 1978; 13: 1-113.
10. BACHERT C. *Histamine-a major role in allergy?* *Clin Exp Allergy* 1998; 6: 15-19.
11. PERTH-VAN-VUIK R. *Nasal hyperreactivity: its pathogenesis and clinical significance*. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 661-667.
12. BALDWIN AL, THURSTON G. *Changes in endothelial actin cytoskeleton in venules with time alter histamine treatment*. *Am J Physiol* 1995; 269: H1528-1537.
13. DACHMAN WD, BEDARIDA G, BLASCHKE TF, HOFFMAN BB. *Histamine-induced venodilation in human beings involves both H1 and H2 receptor subtypes*. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 606-614.
14. MULLOL J, RAPHALE GD, LUNDGREN JD, BARANIUK JN, MERIDA M, SHELHAMER JH et al. *Comparison of human nasal mucosal secretion in vivo and in vitro*. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 584-592.
15. HOWARTH PH. *Mediators of nasal blockage in allergic rhinitis*. *Allergy* 1997; 52 (Suppl 40): 12-18.
16. NACLEIRO RM, MEIER HL, KAGEY-SOBOTKA A, ADKINSON N JR, MEYERS DA, NORMAN PS et al. *Mediator release after nasal airway challenge with allergen*. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 597-602.
17. NACLEIRO RM, PROUD D, TOGIAS AG, ADKINSON NJR, MEYERS DA, KAGEY-SOBOTKA A, et al. *Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis*. *N Engl J Med* 1985; 313: 65-70.
18. NOVAK I, FALUS A. *Molecular biology and role of histamine in physiological and pathological reactions*. A review. *Acta Biol Hung* 1997; 48: 385-394.
19. MIKI I, KUSANO A, OHTA S, HANAI N, OTOSHI M, MASAKA S, et al. *Histamine enhanced the IFN-alpha-induced expression of E-selectin and ICAM-1 on vascular endothelial cells*. *Cell Immunol* 1996; 171: 285-288.

20. JEANNIN P, DELNESTE Y, GOSSETE P, MOLET S, LASSALLE P, HAMID Q, et al. *Histamine induces interleukin-8 secretion by endothelial cells*. Blood 1994; 84: 2229-2233.
21. DELNESTE Y, LASSALLE P, JEANNIN P, JOSEPH M, TONEL AB, GOSSET P. *Histamine induces IL-6 production by human endothelial cells*. Clin Exp Immunol 1994; 98: 344-349.
22. KUBES P, KANWAR A. *Histamine induces leukocyte rolling in post-capillary venules. A P-selectin-mediated event*. J J Immunol 1994; 152: 3570-3577.
23. SPOKAS KG, ROKACH J, WONG PY. *Leukotrienes, lipoxins, and hydroxyecosatetraenoic acids*. Methods Mol Biol 1999; 120: 213-247.
24. NACLEIRO RM, BAROODY FM, TOGIAS AG. *The role of leukotrienes in allergic rhinitis: a review*. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 591-95.
25. HOWARTH P, WALSH S, ROBINSON C. *The comparative nasal effects of prostaglandin D₂ in normal and rhinitic subjects*. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res 1991; 21: 449-452.
26. THIEN FC, WALTERS EH. *Eicosanoids and asthma: an update*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1995; 52: 271-288.
27. JACKSON RT, BIMBAUM JE. *Nasal vasoconstrictor activity of a novel PGE₂ analog*. Prostaglandins 1981; 21: 1015-1024.
28. BARNÉS NC, SMITH LJ. *Biochemistry and physiology of the leukotrienes*. Clin Rev Allergy Immunol 1999; 17: 27-42.
29. WENZEL SE. *Inflammation, leukotrienes and the pathogenesis and treatment of allergic rhinitis*. Clin Rev Allergy Immunol 1999; 17: 271-275.
30. BOUSQUET J, VAN CAUWENBERGE P, KHALTAEV N; ARIA WORKSHOP GROUP; WORLD HEALTH ORGANIZATION. *La rinitis alérgica y su impacto sobre el asma*. Alergol Immunol Clin 2003; 18, supl 1: S1-S252.
31. PROUD D. *The kinin system in rhinitis and asthma*. Clin Rev Allergy Immunol 1998; 16: 351-364.
32. PROUD D, TOGIAS AG, NACLEIRO RM, CRUSH SA, NORMAN PS, LICHTENSTEIN LM. *Kinins are generated in vivo following nasal airway challenge of allergic individuals with allergen*. J Clin Invest 1983; 72: 1678-1685.
33. PROUD D, REYNOLDS CJ, LACAPRA S, KAGEY-SOBOTKA A, LICHTENSTEIN LM, NACLEIRO RM. *Nasal provocation with bradykinin induces symptoms of rhinitis and a sore throat*. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 613-616.
34. BAUMGARTEN CR, O'CONNOR A, DOKIC D, SCHULTZ KD, KUNKEL G. *Substance P is generated in vivo following nasal challenge of allergic individuals with bradykinin*. Clin Exp Allergy 1997; 27: 1322-1327.
35. PHIPIL G, SANICO AM, TOGIAS A. *Inflammatory cellular influx follows capsaicin nasal challenge*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1222-1229.
36. SANICO AM, ASTUTA S, PROUD D, TOGIAS A. *Dose dependent effects of capsaicin nasal challenge: in vivo evidence of human airway neurogenic inflammation*. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 632-641.
37. BLOM HM, SEVERIJNEN LA, VANRIJSWIJK JB, MULDER PG, VAN WIJK RG, FOKKENS WJ. *The long-term effects of capsaicin aqueous spray on the nasal mucosa*. Clin Exp Allergy 1998; 28: 1351-1358.
38. BARANIUK JN. *Pathogenesis of allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: S763-72.
39. SIM TC, GRANT JA, HILSMEIER KA, FUKUDA Y, ALAM R. *Pro-inflammatory cytokines in nasal secretions of allergic subjects alter antigen challenge*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 339-244.
40. GOSSET P, MALAQUIN F, DELNESTE Y, WALLAERT B, CAPRON A, JOSEPH M, et al. *Interleukin-6 and interleukin-1 alpha production is associated with antigen-induced late nasal response*. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 878-890.
41. 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.
42. KARLSSON MG, DAVIDSSON A, VIALE G, GRAZIANI D, HELLQUIST HB. *Nasal messenger RNA expression of interleukins 2, 4 and 5 in patients with allergic rhinitis*. Diagn Mol Pathol 1995; 4: 85-92.
43. SAITO H, ASAKURA K, OGASAWARA H, WATANABE M, KATAURA A. *Topical antigen provocation increases the number of immunoreactive IL-4, IL-5- and IL-6 positive cells in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis*. Int Arch Allergy Allergy Immunol 1997; 114: 81-85.
44. PAWANKAR RU, OKUDA M, HASEGAWA S, SUZUKI K, YSSEL H, OKUBO K, et al. *Interleukin-13 expression in the nasal mucosa of perennial rhinitis*. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 2059-2067.
45. PENE J, ROUSSET F, BRIERE F, CHRETIEN I, PALIARD X, BANCHEREAU J, et al. *IgE production by normal human B cells induced by alloreactive T cell clones is mediated by IL-4 and suppressed by IFN-gamma*. J Immunol 1988; 141: 1218-1224.
46. PUNNONEN J, AVERSA G, COCKS BG, MCKENZIE AN, MENON S, ZURAWSKI G, et al. *Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG₄ and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells*. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 3730-3734.
47. YING S, DIRHAM SR, BARKANS J, MASUYAMA K, JACOBSON M, RAK S, et al. *T cells are the principal source of interleukin-5 mRNA in allergen-induced rhinitis*. Am J Respir Cell Mol Biol 1993; 9: 356-360.
48. BRADDDING P, FEATHER IH, WILSON S, BARDIN PG, HEUSSER CH, HOLGATE ST, et al. *Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects. The mast cell as a source of IL-4, IL-5 and IL-6 in human allergic mucosal inflammation*. J Immunol 1993; 151: 3853-3865.
49. KAY AB, YING S, DURHAM SR. *Phenotype of cells positive for interleukin-4 and interleukin-5 mRNA in allergic tissue reactions*. Int Arch Allergy Immunol 1995; 107: 208-210.
50. NILSSON G, HJERTSON M, ANDERSSON M, GREIFF L, SVENSSON C, NILSSON K, et al. *Demonstration of mastcell chemotactic activity in nasal lavage fluid: characterization of one chemotaxin as c-kit ligand stem cell factor*. Allergy 1998; 53: 874-879.
51. OTSUKA H, KUSUMI T, KANAI S, KOYAMA M, KUNO Y, TAKIZAWA R. *Stem cell factor mRNA expression and production in human nasal epithelial cells: contribution to the accumulation of mast cells in the nasal epithelium of*

- allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 757-764.
52. BONINI S, CAMBIASE A, BONINI S, ANGELUCCI F, MAGRINI L, MANNI L, et al. *Circulating nerve growth factor levels are increased in humans with allergic diseases and asthma*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10955-10960.
 53. SANICO AM, KOLIATSOS VE, STANISZ AM, BIENENSTOCK J, TOGIAS A. *Neural hyperresponsiveness and nerve growth factor in allergic rhinitis*. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 154-158.
 54. KUNKEL SL. *Through the looking glass: the diverse in vivo activities of chemokines*. *J Clin Invest* 1999; 104: 1333-1334.
 55. VAN COILLIE E, VAN DAMME J, OPDENAKKER G. *The MPC/eotaxin subfamily of CC chemokines*. *Cytokine Growth Factor Rev* 1999; 10: 61-68.
 56. KLEINJAN A, DIJKSTRA MD, BOKS SS, SVERIJEN LA, MULDER PG, FOKKENS WJ. *Increase in IL-8, IL-10, IL-13, and RANTES mRNA levels (in situ hybridization) in the nasal mucosa alter nasal allergen provocation*. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 441-450.
 57. MINSHALL EM, CAMERON L, LAVIGNE F, LEUNG DY, HAMILOS D, GARCÍA-ZEPEDA EA, et al. *Eotaxin mRNA and protein expresión in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 683-690.
 58. GUTIERREZ-RAMOS JC, LLOYD C, GONZALO JA. *Eotaxin: from an eosinophilic chemokine to a major regulator of allergic reactions*. *Immunol Today* 1999; 20: 500-504.
 59. MUKAIDA N, HARADA A, MATSUSHIMA K. *Interleukin-8 (IL-8) and monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1), chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions*. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998; 9: 9-23.
 60. GOSSET P, TILLIE-LEBLOND I, MALAQUIN F, DURIEU J, WALLAERT B, TONEL AB. *Interleukin-8 secretion in patients with allergic rhinitis alter an allergen challenge: interleukin-8 is not the main chemotactic factor present in nasal lavages*. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 379-388.
 61. CRISTODOULPOULOS P, WRIGHT E, FRENKIEL S, LUSTER A, HAMID Q. *Monocyte chemotactic proteins in allergen-induced inflammation in the nasal mucosa: effect of topical corticosteroids*. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1036-1044.
 62. KUNA P, LAZAROVICH M, KAPLAN AP. *Chemokines in seasonal allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 104-112.
 63. HARLIN SL, ANSEL DG, LANE SL, MYERS J, KEPART GM, GLEICH GJ. *A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil*. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 867-75.
 64. GLEICH GJ, FLAVAHAN NA, FUJISAWA T, VANHOUTTE PM. *The eosinophil as a mediator of damage to respiratory epithelium: a model for bronchial hyperreactivity*. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 776-81.
 65. EGESTEN A, SÉLLER PF, OLSSON I. *Arylsulfatase B is present in crystalloid-containing granules of human eosinophil granulocytes*. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104: 207-210.
 66. OLIVÉ A. *Fisiopatología de las rinitis alérgicas*. En: Olivé A, ed. *Rinitis alérgica*. Barcelona: Editorial JIMS, 1992; 65-79.
 67. HAUSER-KRONBERGER C, HACKER GW, MUSS W, SARIA A, ALBEGGER K. *Autonomic and peptidergic innervation of human nasal mucosa*. *Acta Otolaryngol Stockh* 1993; 113: 387-393.
 68. BARANIUK JN, LUNDGREN JD, GOFF J, MULLOL J, CASTELLANO S, MERIDA M, et al. *Calcitonin gene-related peptide in human nasal mucosa*. *Am J Physiol* 1990; 258: L81-88.
 69. BARANIUK JN, LUNDGREN JD, OKAYAMA M, MULLOL J, MERIDA M, SHELHAMER JH, et al. *Vasoactive intestinal peptide in human nasal mucosa*. *J Clin Invest* 1990; 86: 825-831.
 70. BARANIUK JN, CASTELLANO S, LUNDGREN JD, GOFF J, MULLOL J, MERIDA M, et al. *Neuropeptide Y (NPY) in human nasal mucosa*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 165-173.
 71. CERVIN A, ONNERFALT J, EDVINSSON L, GRUDEMAR L. *Functional Effects of Neuropeptide Y Receptors on Blood Flow and Nitric Oxide Levels in the Human Nose*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1724-1728.
 72. BARANIUK JN, SILVER PB, KALINER MA, BARNÉS PJ. *Neuropeptide Y is a vasoconstrictor in human nasal mucosa*. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1867-1872.
 73. BARANIUK JK, LUNDGREN JD, MULLOL J, OKAYAMA M, MERIDA M, KALINER MA. *Substance P and neurokinin A in human nasal mucosa*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4: 228-236.
 74. LAITINEN LA, LAITINEN A, SALONEN RO, WIDICOMBE JG. *Vascular actions of airway neuropeptides*. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 59-64.
 75. SERTL K, WIEDERMANN CJ, KOWALSKI ML, HURTADO S, PLUTCHOK J, LINNOILA I et al. *Substance P: the relationship between receptor distribution in rat lung and the capacity of substance P to stimulate vascular permeability*. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 151-159.
 76. LAITINEN A, PARTANEN M, HERVONEN A, PETOJUIKO M, LAITINEN LA. *VIP-like immunoreactive nerves in human respiratory tract. Light and electron microscopic study*. *Histochemistry* 1985; 82: 313-319.
 77. BARANIUK JN, LUNDGREN JD, OKAYAMA M, MULLOL J, MERIDA M, SHELHAMER JH et al. *Vasoactive intestinal peptide (VIP) in human nasal mucosa*. *J Clin Invest* 1990; 86: 825-831.
 78. LUNG MA, WIDDICOMBE JG. *Lung reflexes and nasal vascular resistance in the anaesthetized dog*. *J Physiol* 1987; 386: 465-474.
 79. BARANIUK JN, CASTELLANO S, MERIDA M, KALINER M. *Calcitonin gene related peptide in human nasal mucosa*. *Am J Physiol* 1990; 258: 81-88.
 80. BARANIUK JN, SILVER PB, LUNDGREN JD, COLE P, KALINER MA, BARNES PJ. *Bombesin stimulates human nasal mucous and serous cell secretion in vivo*. *Am J Physiol* 1992; 262: L48-52.
 81. GAGA M, FREW AJ, VARNEY VA, KAY AB. *Eosinophil activation and T lymphocyte infiltration in allergen-induced late phase skin reactions and classical delayed-type hypersensitivity*. *J Immunol* 1991; 147: 816-822.
 82. GLEICH GJ. *The eosinophil and bronchial asthma: current understanding*. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 422-436.
 83. BOUSQUET J, CHANEZ P, LACOSTE JY, BARNEON G, GHAVANIAN N, ENANDER I et al. *Eosinophil inflammation in asthma*. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033-1039.

84. ALTMAN LC, AYARS GH, BAKER C, LUCHTEL DL. *Cytokines and eosinophil-derived cationic proteins upregulate intercellular adhesion molecule-1 on human nasal epithelial cells.* J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 527-536.
85. LIM-MOMBAY M, BAROODY FM, TAYLOR R, NACLEIRO RM. *Mucosal cellular changes after nasal antigen challenge (Abstract).* J Allergy Clin Immunol 1992; 89: 205.
86. DENBURG JA. *Bone marrow in atopy and asthma: hematopoietic mechanisms in allergic inflammation.* Immunol Today 1999; 20: 111-113.
87. LOPEZ AF, SANDERSON CJ, GAMBLE JR, CAMPBELL HD, YOUNG IG, VADAS MA. *Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function.* J Exp Med 1988; 167: 219-224.
88. ROBOZ GJ, RAFIA S. *Interleukin-5 and the regulation of eosinophil production.* Curr Opin Hematol 1999; 6: 164-168.
89. SEDGWICK JB, QUAN SF, CALHOUN WJ, BUSSE WW. *Effect of interleukin-5 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor on in vitro eosinophil function: comparison with airway eosinophils.* J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 375-385.
90. ALAM R, STAFFORD S, FORSYTHE P, HARRISON R, FAUBION D, LETT-BROWN MA, et al. *RANTES is a chemotactic and activating factor for human eosinophils.* J Immunol 1993; 150: 3442-3448.
91. BAGGIOLINI M, DAHINDEN CA. *CC chemokines in allergic inflammation.* Immunol Today 1994; 15: 127-133.
92. GARCIA-ZEPEDA EA, ROTHENBERG ME, OWNBEY RT, CELESTIN J, LEDER P, LUSTER AD. *Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia.* Nat Med 1996; 2: 449-456.
93. SIMON HU, YOUSEFI S, SCHRANZ C, SCHAPOWAL A, BACHERT C, BLAZER K. *Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia.* J Immunol 1997; 158: 3902-3908.
94. SIMON HU. *Eosinophil apoptosis in allergic diseases-an emerging new sigue.* Clin Exp Allergy 1998; 28: 1321-1324.
95. AYARS GH, ALTMAN LC, McMANUS MM, AGOSTI JM, BAKER C, LUCHTEL DL et al. *Injurious effect of the eosinophil peroxide-hydrogen peroxide-halide system and mayor basic protein on human nasal epithelium in vitro.* Am Rev Respir Dis 1989; 140: 125-131.
96. MIADONNA A, PALUMBO G, LORINI M, TECH M, ARQUATY M, TEDESCHI A. *Nasal neutrophilia after local insufflation of PAF-acether.* J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 146.
97. TEDESCHI A, PALUMBO G, MILAZZO N, MIADONNA A. *Nasal neutrophilia and eosinophilia induced by challenge with platelet activating factor.* Allergy Clin Immunol 1994; 93: 526-533.
98. SHAW RJ, WALSH GM, CROMWELL O, MOQBEL R, SPRY CJF, KAY AB. *Activated eosinophils generate SRA-A leukotrienes following IgG-dependent stimulation.* Nature 1985; 316: 150-152.
99. HENOCQ E. *PAF-acether and eosinophils.* Prog Biochem Pharmacol 1988; 22: 141-148.
100. LABEL B, BOUSQUET J, MOREL A, CHANAL I, GODARD P, MICHEL FB. *Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains.* J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 869-877.
101. CRETICOS PS, PETERS SP, ADKINSON N JR, NACLEIRO RM, HAYES EC, NORMAN PS, et al. *Peptide leukotriene release after antigen challenge in patients sensitive to ragweed.* N Engl J Med 1984; 310: 1626-1630.
102. CASTELLS M, SCHWARTZ LB. *Tryptase levels in nasallavage fluid as an indicator of the immediate allergic response.* J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 348-355.
103. HOLMBERG K, BAKE B, PIPKORN U. *Nasal mucosal blood flow after intranasal allergen challenge.* J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 541-547.
104. PROUD D, BAUMGARTEN CR, NACLEIRO RM, WARD PE. *Kinin metabolism in human nasal secretions during experimentally induced allergic rhinitis.* J Immunol 1987; 138: 428-434.
105. ANDERSSON M, MICHEL L, LLULL JB, PIPKORN U. *Complement activation on the nasal mucosal surface-a feature of the immediate allergic reaction in the nose.* Allergy 1994; 49: 242-245.
106. ECCLES R. *Plasma exudation in rhinitis.* Clin Exp Allergy 1992; 22: 319-320.
107. CANONICA GW, CIPRANDI G, BUSCAGLIA S, PESCE G, BAGNASCO M. *Adhesion molecules of allergic inflammation: recent insights into their functional roles.* Allergy 1994; 49: 135-141.
108. MULLOL J, RIEVES RD, BARANIUK JN, LUNDGREN JD, MERIDA M, HAUSFELD JH, et al. *The effects of neuropeptides on mucous glycoprotein secretion from human nasal mucosa in vitro.* Neuropeptides 1992; 21: 231-238.
109. HASLETT C, SAVILL JS, WHYTE MK, STEM M, DRANSFIELD I, MEAGHER LC. *Granulocyte apoptosis and the control of inflammation.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1994; 345: 327-333.

