



**ESTUDIO DE BASE POBLACIONAL SOBRE PREVALENCIA  
DE RINITIS ALÉRGICA LOCAL (RAL) EN UN ÁREA  
GEOGRÁFICA DEFINIDA (COMARCA DE L'ALACANTÍ)**

**TESIS DOCTORAL**

**INGRID JOHANNA VENEGAS DÍAZ**

**ALICANTE, 2017**



D. JAVIER FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, Director del Departamento de Medicina  
Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo:

“ESTUDIO DE BASE POBLACIONAL SOBRE PREVALENCIA DE RINITIS ALÉRGICA LOCAL (RAL) EN UN ÁREA GEOGRÁFICA DEFINIDA (COMARCA DE L’ALACANTÍ)”, presentado por D. INGRID JOHANNA VENEGAS DÍAZ, bajo la dirección del Dr. D. FRANCISCO JAVIER FERNÁNDEZ SÁNCHEZ y del Dr. D. VÍCTOR SORIANO GOMIS.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 4 de Septiembre de 2017.

Prof. J. Fernández

Director

Dpto. Medicina Clínica



D. Francisco Javier Fernández Sánchez y D. Víctor Soriano Gomis como Directores de Tesis Doctoral

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo “ESTUDIO DE BASE POBLACIONAL SOBRE PREVALENCIA DE RINITIS ALÉRGICA LOCAL (RAL) EN UN ÁREA GEOGRÁFICA DEFINIDA (COMARCA DE L’ALACANTÍ)”, realizado por Dña. Ingrid Johanna Venegas Díaz, ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a 4 de Septiembre de 2017.

Fdo. Dr. D. F. Javier Fernández Sánchez

Fdo. Dr. D. Víctor Soriano Gomis

Director

Director

Tesis Doctoral

Tesis Doctoral

Yo, Ingrid Johanna Venegas Díaz, declaro que soy autora del presente trabajo de investigación cuyo título es “Estudio de base poblacional sobre prevalencia de Rinitis Alérgica Local (RAL) en un área geográfica definida (Comarca de L’Alacantí)”, y que lo he realizado en la Sección de Alergología del Hospital General Universitario de Alicante, bajo la dirección del Dr. Francisco Javier Fernández Sánchez y del Dr. Víctor Soriano Gomis.

Y para que así conste, firmo la presente declaración en Alicante a 4 de Septiembre de 2017.

Fdo. Ingrid Johanna Venegas Díaz



*A mi familia*

## **Agradecimientos**

*La realización de este trabajo de tesis doctoral ha sido impulsado desde mi tercer año de residencia y ha significado para mí una gran oportunidad de recorrer un camino de arduo trabajo, de constancia, de persistencia, y aunque en ocasiones con la necesidad de superar dificultades y la incertidumbre, hoy siento que ha valido la pena por sus aportaciones a mi vida, no sólo a nivel profesional sino también como crecimiento personal.*

*Recuerdo hoy el momento en el que se planteó en el servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Alicante, incorporar el test de provocación nasal.*

*Quiero agradecer, en primer lugar, al Dr. Francisco Javier Fernández Sánchez, Jefe de Sección de Alergología del Hospital General Universitario de Alicante, Catedrático y Director del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández de Elche, por haber logrado la disponibilidad de un rinómetro acústico para el servicio, por haber confiado en mí para iniciar con la realización de las pruebas de provocación nasal y por haberme dado la oportunidad de emprender un trabajo de tesis bajo su dirección.*

*Al Dr. Víctor Soriano Gomis, Facultativo Especialista en Alergología del Hospital General Universitario de Alicante y Profesor asociado de la Cátedra de Alergia e Inmunología clínica de la Universidad Miguel Hernández de Elche, Codirector de esta tesis, mi más sincero agradecimiento por impulsarme siempre a ser mejor, a superar las dificultades no sólo del trabajo sino también de la vida, por su asesoramiento durante toda mi residencia y en este trabajo de tesis, por sus consejos y su actitud, siempre positiva, que me han impulsado a sacar adelante este trabajo.*

*A Antonio Palazón Bru, Profesor Ayudante Doctor del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández de Elche, por toda su colaboración en el análisis estadístico de este trabajo, por su paciencia en las correcciones pertinentes, por su amabilidad y palabras de refuerzo positivo en el momento en que las necesitaba para finalizar este trabajo.*

*A la Dra. Purificación González Delgado, adjunta del servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Alicante, mi agradecimiento por su ayuda en el reclutamiento de pacientes para este trabajo y por sus consejos y palabras de ánimo. Quisiera manifestarle mi gran admiración por toda su sabiduría en nuestra especialidad y su forma de abordar a todos los pacientes estudiándolos siempre de la mejor manera.*

*A la Dra. Begoña Cueva Oliver, adjunta del servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Alicante, mi agradecimiento por su ayuda en el reclutamiento de pacientes para este trabajo y sus palabras de ánimo.*

*Al Hospital General Universitario de Alicante y al Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital por aprobar este trabajo y proporcionarme el apoyo necesario para la ejecución en el servicio de Alergología.*

*A la Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, mi agradecimiento por proporcionar medios económicos para este trabajo a través de una beca.*

*Al servicio de ORL del Hospital General Universitario de Alicante, en especial a: Dr. Óscar Alemán López, Dra. Irene Monjas, Dra. Mariana Maldonado, Dr. Martín Zelada y todos los facultativos especialistas que colaboraron con la valoración de los pacientes del presente estudio.*

*A Ana Martínez, coordinadora del Biobanco del Hospital General Universitario de Alicante, y a Sandra, quienes me aportaron toda la información, me brindaron su apoyo y me trataron con tanta amabilidad.*

*A todos los pacientes que aceptaron participar en el presente estudio proporcionando su consentimiento informado y aportando toda su colaboración durante las pruebas.*

*Al personal de enfermería del servicio: María Ángeles, Toñi, Mamen, y en especial a Isabel, quien siempre estuvo pendiente del material necesario para las pruebas, de la gestión de pacientes, comunicándome a la mayor brevedad posible cualquier modificación o duda, y por brindarme junto a Ma. Ángeles un cariño incondicional.*

*A Ana, administrativa del servicio de Alergología, por brindarme siempre tanta amabilidad, por sus palabras de aliento en momentos difíciles y por su gran sonrisa con mis visitas al hospital después de haber terminado mi residencia.*

*A todos mis compañeros de residencia y a los residentes actuales. A Antonio por haber sido el mejor residente mayor que hubiera podido tener. A Tito por su ayuda en la realización de pruebas cuando le fue posible y por transmitirme su frescura frente a la vida. A Mariella por su cariño y nobleza, a quien admiro profundamente por su amor a sus bellos hijos. A Teo por su ayuda y por haberme dado el ánimo en los momentos en que más lo necesitaba, es de admirar la constancia y perseverancia con las que hace todo su trabajo. A Luz y María por su amabilidad y el placer de conocerlas.*

*A mis padres, mi más profundo agradecimiento por todo su esfuerzo para lograr que yo pudiera estudiar medicina, por haberme criado con los valores de responsabilidad, ética, honestidad, perseverancia y amor al trabajo, por apoyarme en la decisión de viajar fuera de mi país para poder realizar mi especialidad, por todo su apoyo económico cuando lo he necesitado y sobre todo por el apoyo moral que me han dado en todo momento.*

*A mi hermana Mónica, a mi hermano Rafael, a mi cuñado Juan Camilo y a mis dos hermosos sobrinos, Isaac y Cristóbal, por todo su amor incondicional.*

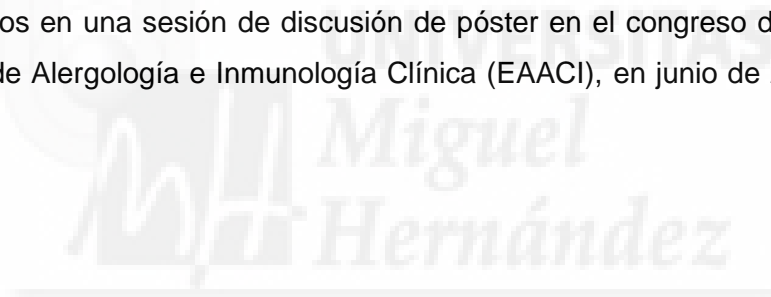
*A todos los demás miembros de mi familia, quienes han sido un ejemplo para mí de fortaleza, en especial a mis abuelos Adelaida y Marciano con quienes compartí cada día de mi infancia y a quienes llevo siempre conmigo.*

*Muchas, muchas gracias.*



El proyecto de investigación inicial de este trabajo de tesis doctoral fue evaluado en el período 2014-2015 por el comité de Becas de la Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) y por expertos independientes, concediéndose una beca de financiación.

Parte de los resultados que se aportan en este trabajo de investigación han sido presentados en una sesión de discusión de póster en el congreso de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI), en junio de 2017, Helsinki, Finlandia.



## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

**AAS:** Ácido acetil salicílico

**Ac:** Anticuerpo

**AINE:** Antiinflamatorios no esteroideos.

**ARIA:** Allergic rhinitis and its impact on asthma

**CGRP:** Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*Calcitonin gene-related peptide*)

**DP:** *Dermatophagoides pteronyssinus*

**EAACI:** Academia europea de alergología e inmunología clínica (*European academy of allergology and clinical immunology*)

**ECP:** Proteína catiónica del eosinófilo (*Eosinophil cationic protein*)

**EREA:** Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE

**EVA:** Escala visual analógica

**FcεRI:** Receptor de alta afinidad para la IgE

**FcεRII:** Receptor de baja afinidad para la IgE

**IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

**Ig:** Inmunoglobulina

**IL:** Interleuquina

**ITA:** Inmunoterapia con alérgenos

**LT:** Leucotrieno

**MBP:** Proteína básica principal del eosinófilo (*Major basic protein*)

**NARES:** Nonallergic rhinitis with eosinophilia síndrome

**NO:** Óxido nítrico

**NOD:** Dominio de Oligomerización de Nucleótidos (*Nucleotide oligomerization domain*)

**PAF:** Factor activador de plaquetas (*Platelet activating factor*)

**PC:** Pruebas cutáneas

**PG:** Prostaglandina

**RA:** Rinitis Alérgica

**RAI:** Rinitis Alérgica Intermitente

**RAP:** Rinitis Alérgica Persistente

**RAL:** Rinitis Alérgica Local

**RI:** Rinitis Idiopática

**RM:** Rinitis Mixta

**RNA:** Rinitis No Alérgica

**sIgE:** Inmunoglobulina E específica (*Specific immunoglobulin E*)

**SNC:** Sistema nervioso central

**TAB:** Test de Activación de Basófilos

**TNF:** Factor de necrosis tumoral (*Tumor necrosis factor*)

**TPNA:** Test de provocación nasal con alérgenos

**TPNE:** Test de provocación nasal específico

**TRP:** Potencial transitorio del receptor (*Transient receptor potential*)

**VIP:** Péptido intestinal vasoactivo (*Vasoactive intestinal peptide*)

## ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. ANATOMÍA NASAL.....	3
1.1. NARIZ.....	3
1.1.1. Embriología.....	3
1.1.2. Anatomía topográfica nasal y de senos paranasales.....	3
1.1.3. Vascularización.....	8
1.1.4. Inervación.....	9
1.1.5. Glándulas.....	11
1.1.6. Histología.....	12
1.1.7. El epitelio olfatorio.....	13
1.2. SENOS PARANASALES.....	14
2. FISIOLÓGÍA NASAL.....	16
2.1. FUNCIÓN OLFATORIA.....	16
2.2. FUNCIÓN DEFENSIVA.....	16
2.3. FUNCIÓN FONATORIA.....	18
2.4. ACONDICIONAMIENTO DEL AIRE.....	18
2.5. FUNCIÓN RESPIRATORIA.....	19
2.6. AERODINÁMICA Y FLUJO AÉREO NASAL.....	19
2.7. SENSACIÓN DE FLUJO AÉREO.....	24
2.8. VÁLVULAS NASALES.....	24
2.9. VÁLVULA TURBINAL.....	27
2.10. CICLO NASAL.....	28

<b>3. RINITIS</b> .....	31
3.1. RINITIS ALÉRGICA.....	31
3.1.1. Clasificación.....	32
3.1.2. Epidemiología.....	36
3.1.2.1. Prevalencia.....	36
3.1.2.2. Comorbilidad.....	37
3.1.2.3. Factores de riesgo.....	38
3.1.3. Etiopatogenia y fisiopatología.....	40
3.1.3.1. Alérgenos.....	40
3.1.3.2. Papel de la IgE en la rinitis alérgica.....	42
3.1.3.3. Fases de la respuesta alérgica nasal.....	45
3.1.3.4. Cambios inflamatorios en la rinitis alérgica.....	50
3.1.4. Diagnóstico.....	57
3.1.5. Tratamiento.....	60
3.2. RINITIS ALÉRGICA LOCAL.....	63
3.2.1. Concepto.....	63
3.2.2. Características fisiopatológicas.....	64
3.2.3. Datos epidemiológicos y características clínicas.....	69
3.2.4. Diagnóstico.....	75
3.2.5. Tratamiento.....	77
3.3. RINITIS NO ALÉRGICA.....	79
3.3.1. Epidemiología.....	79
3.3.2. Fisiopatología.....	80
3.3.3. Clasificación.....	82
3.3.4. Diagnóstico.....	96
3.3.5. Tratamiento.....	97

II. JUSTIFICACIÓN.....	98
III. OBJETIVOS.....	101
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	103
1. SUJETOS DE ESTUDIO.....	104
1.1. Ámbito de estudio.....	104
1.2. Grupo de estudio.....	104
• Criterios de inclusión.....	104
• Criterios de exclusión.....	104
• Criterios de retirada.....	105
2. MÉTODOS.....	105
2.1. Historia clínica.....	105
2.2. Pruebas cutáneas.....	105
2.3. Cuantificación de IgE total e IgE específica en suero y determinación de eosinófilos en sangre periférica.....	107
2.4. Rinometría acústica.....	109
2.5. Test de provocación nasal con alérgenos.....	117
3. DISEÑO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	126
V. RESULTADOS.....	128
• PREVALENCIA DE RINITIS ALÉRGICA LOCAL EN LA COMARCA DE L'ALACANTÍ.....	129
• ESTUDIO DETALLADO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y COMORBILIDAD.....	131
1. Sexo.....	131
2. Edad.....	132
3. Edad de inicio de la rinitis.....	132
4. Años de evolución de la rinitis.....	133

5. Antecedentes familiares de atopia.....	133
6. Frecuencia de síntomas.....	134
7. Intensidad de síntomas.....	135
8. Estacionalidad.....	136
9. Tabaquismo.....	137
10. Comorbilidad.....	138
• <b>DESCRIPCIÓN DE LOS ALÉRGENOS IMPLICADOS EN LA ETIOLOGÍA DE RAL EN LA POBLACIÓN DE LA COMARCA DE L'ALACANTÍ.....</b>	<b>141</b>
<b>VI. DISCUSIÓN.....</b>	<b>143</b>
➤ FORTALEZAS, LIMITACIONES Y PLANTEAMIENTOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES.....	151
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>153</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>156</b>

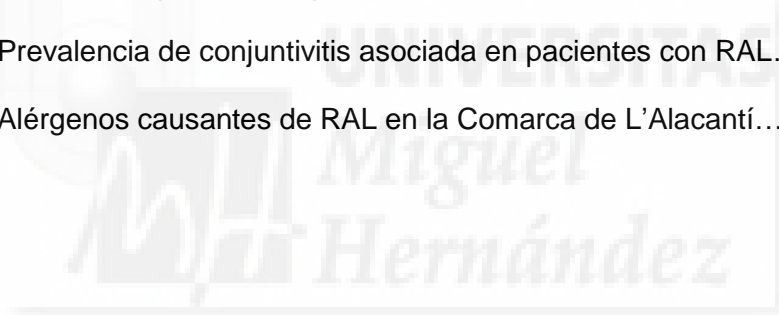


## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Pág</b>
1. Anatomía macroscópica nasal: pared lateral de la cavidad nasal.....	6
2. Vascularización.....	9
3. Inervación nasal.....	10
4. Histología.....	13
5. Senos paranasales.....	15
6. Fases de la respuesta alérgica nasal tras el test de provocación nasal.....	47
7. Mecanismos patogénicos en la inflamación alérgica.....	50
8. Degranulación del mastocito.....	52
9. Tratamiento de la rinitis alérgica según el documento de consenso ARIA.....	63
10. Respuesta inmune alérgica local.....	65
11. Cinética de producción de sIgE tras el test de provocación nasal....	65
12. Fases de la respuesta alérgica tras el test de provocación nasal.....	67
13. Niveles de triptasa en pacientes con rinitis alérgica local y su cinética.....	68
14. Niveles de ECP en pacientes con rinitis alérgica local y su cinética.....	68
15. Características clínico-epidemiológicas de la rinitis alérgica local.....	72
16. Comorbilidad en la rinitis alérgica local.....	73
17. Algoritmo diagnóstico en rinitis alérgica.....	76
18. Rinómetro acústico y material accesorio.....	110
19. Bases físicas de la rinometría acústica.....	111



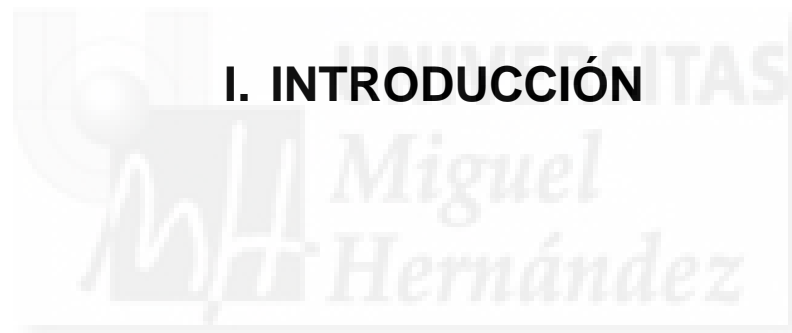
20. Valoración del test de provocación nasal con alérgenos mediante rinometría acústica.....	118
21. Prevalencia de rinitis alérgica local en la Comarca de L'Alacantí.....	130
22. Tiempo de respuesta al TPN y su distribución porcentual.....	130
23. Distribución por sexo en el grupo de pacientes con RAL.....	132
24. Antecedente familiar de atopia en pacientes con RAL y RNA.....	134
25. Rinitis intermitente y persistente en el grupo de pacientes con RAL y RNA.....	135
26. Intensidad de síntomas en el grupo de pacientes con RAL.....	136
27. Intensidad de síntomas en el grupo de pacientes con RNA.....	136
28. Estacionalidad. Distribución de frecuencias en RAL y RNA.....	137
29. Hábito tabáquico en los pacientes con RAL.....	138
30. Prevalencia de conjuntivitis asociada en pacientes con RAL.....	139
31. Alérgenos causantes de RAL en la Comarca de L'Alacantí.....	141



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Pág</b>
1. Clasificación etiológica de la rinitis.....	32
2. Clasificación de la rinitis alérgica según ARIA.....	33
3. Principales alérgenos implicados en rinitis alérgica.....	41
4. Estudios epidemiológicos de rinitis alérgica local.....	70
5. Características clínico-demográficas para identificar pacientes con RAL.....	75
6. Diagnóstico diferencial clínico de RA y RNA.....	80
7. Clasificación de la rinitis infecciosa.....	84
8. Fármacos inductores de rinitis.....	89
9. Etiología secundaria de rinitis no alérgica.....	92
10. Criterios clínicos de rinitis idiopática.....	93
11. Técnicas de aplicación del alérgeno en el TPN.....	122
12. Recomendaciones para la realización del TPN con alérgenos del Comité de Rinoconjuntivitis de la SEAIC.....	124
13. Respuesta al test de provocación nasal.....	129
14. Sexo. Frecuencias absolutas y relativas.....	131
15. Edad. Frecuencias descriptivas.....	132
16. Edad de inicio de la rinitis. Frecuencias descriptivas.....	133
17. Años de evolución de la rinitis. Frecuencias descriptivas.....	133
18. Frecuencia de síntomas. Descriptivo.....	134
19. Comorbilidad. Conjuntivitis. Frecuencias descriptivas.....	138
20. Comorbilidad. Asma. Frecuencias descriptivas.....	139

## I. INTRODUCCIÓN



Las enfermedades alérgicas se consideran una pandemia del siglo XXI y entre ellas la rinitis, que es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal altamente prevalente, afecta a más del 20% de la población general (1) y se caracteriza por síntomas nasales como rinorrea anterior/posterior, estornudos, obstrucción nasal y/o prurito nasal. Desde el punto de vista etiológico, la rinitis no infecciosa ha sido tradicionalmente clasificada como alérgica y no alérgica, su diagnóstico se ha basado en la historia clínica, respuesta a las pruebas cutáneas (PC) y niveles de sIgE (IgE específica) sérica a aeroalérgenos (2). Sin embargo, estudios recientes sugieren que éste enfoque es incompleto debido a que pacientes previamente diagnosticados de rinitis no alérgica (RNA) o rinitis idiopática (RI) podrían ser clasificados en la actualidad como rinitis alérgica local (RAL) (3,4).

La Rinitis alérgica (RA) es la enfermedad alérgica más común, afectando al 50% de los pacientes con rinitis persistente y un alto porcentaje de la población general (5). A pesar de la alta prevalencia de RA, la Rinitis No Alérgica (RNA) también afecta a un importante número de pacientes, pero su prevalencia es desconocida en la actualidad (6), siendo pocos los trabajos realizados para identificar fenotipos de RNA usando métodos estandarizados. La RNA corresponde a un grupo heterogéneo de condiciones nasales, varias de las cuales están asociadas con un factor desencadenante en particular, aunque en la mayoría de pacientes con RNA, la causa es desconocida y como ya se ha mencionado, los términos de Rinitis Idiopática (RI) o rinitis vasomotora son usados para categorizar estos pacientes.

El 47-62.5% de los pacientes previamente diagnosticados de RNA o RI, actualmente se catalogan con un nuevo término: Rinitis alérgica local (RAL) o entopia, ya que a pesar de la respuesta negativa a aeroalérgenos en las PC y la sIgE sérica, varios estudios han demostrado que responden positivamente al Test de provocación nasal con alérgenos (TPNA) comunes incluyendo ácaros del polvo doméstico, polen de gramíneas y olivo, y posiblemente a otros alérgenos (7).

El presente trabajo tiene como objetivo determinar la prevalencia de Rinitis Alérgica Local en el área de la Comarca de L'Alacantí, por medio de la realización del Test de Provocación Nasal con alérgenos en pacientes con clínica sugestiva de etiología alérgica pero con pruebas cutáneas e sIgE sérica negativas.

## **1. ANATOMÍA NASAL**

### **1.1. NARIZ**

La respiración a través de la nariz resulta vital para la mayor parte de las especies animales. La nariz no es tan solo una cavidad que conduce el aire hasta la vía respiratoria inferior; además de su particular anatomía, presenta funciones muy específicas que se revisan a continuación(8–10).

#### **1.1.1. Embriología:**

Durante la quinta semana del desarrollo embrionario aparecen dos rebordes de crecimiento rápido, los procesos nasales interno y externo, que rodean a la placoda nasal, la cual forma el suelo de una depresión, conocida como la fosita olfatoria.

En la sexta semana, ambas fositas olfatorias se profundizan considerablemente, en parte a causa del crecimiento de los procesos nasales que las rodean y en parte porque se introducen en el mesénquima subyacente. En un principio, la membrana buconasal separa las fositas de la cavidad bucal primitiva pero, después de su ruptura, las cavidades nasales primitivas desembocan en la cavidad bucal a través de los orificios neoformados o coanas primitivas. Dichas coanas están situadas a cada lado de la línea media e inmediatamente por detrás del paladar primario. Más adelante, con la formación del paladar secundario y el desarrollo de las cavidades nasales primitivas, las coanas definitivas se sitúan en la unión de la cavidad nasal con la faringe.

Los senos paranasales se desarrollan en forma de divertículos de la pared lateral de la nariz y se extienden al maxilar superior, etmoides, frontal y esfenoides. Alcanzan sus dimensiones máximas durante la pubertad y, de tal manera, contribuyen a la forma definitiva de la cara (9).

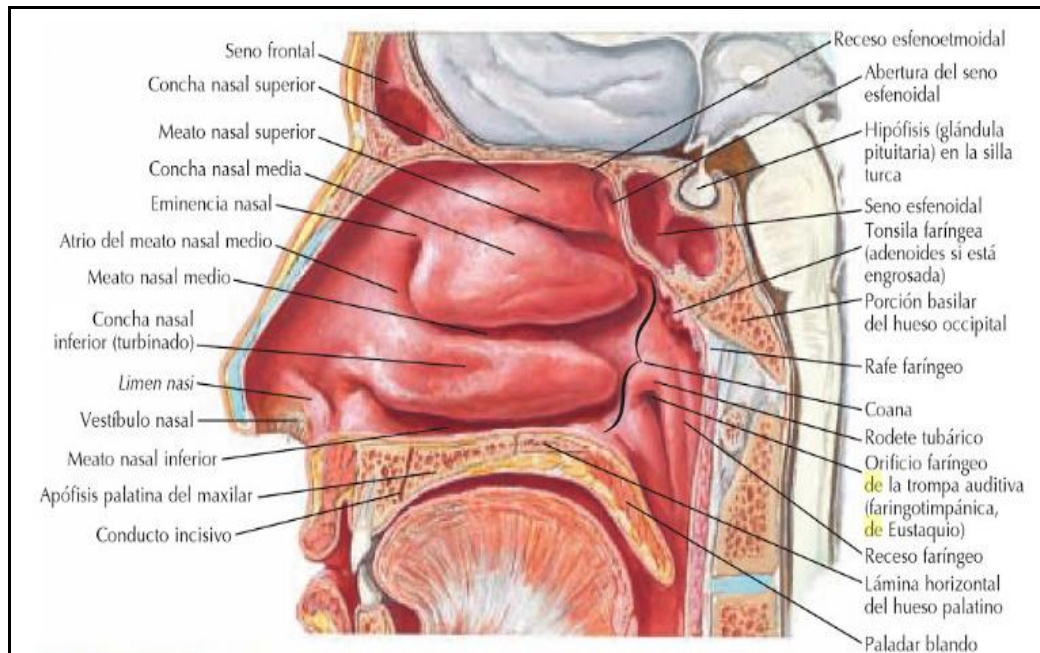
#### **1.1.2. Anatomía topográfica nasal y de senos paranasales:**

Desde el punto de vista de su constitución anatómica, se compone de esqueleto, una capa muscular, un revestimiento exterior o cutáneo y un revestimiento interior o mucoso.

**Complejo nasosinusal:** Comprende la pirámide nasal, fosas nasales y los senos paranasales. **La nariz** representa una pirámide triangular de base inferior, cuyo eje mayor se dirige oblicuamente de abajo hacia arriba y de delante hacia atrás. Se compone de tres caras, tres bordes, un vértice y una base. De las tres caras de la pirámide nasal, dos son laterales, distinguiéndose en derecha e izquierda; la tercera es posterior. Los tres bordes se distinguen en bordes laterales y borde anterior. El vértice o raíz de la nariz corresponde al espacio interciliar. La base de la nariz, independientemente de su orientación respecto del plano horizontal, presenta un tabique antero-posterior en la línea media y a cada lado, colocadas de forma simétrica, las dos ventanas nasales. La cavidad nasal está dividida en dos mitades representadas por **las fosas nasales**, que se abren hacia el exterior por las aberturas nasales o narinas, y por la parte posterior con la rinofaringe mediante las aberturas nasales posteriores o coanas. La distancia entre el extremo anterior y la rinofaringe es de 10-12 cm. El área del epitelio que recubre ambas fosas nasales es de 150 cm<sup>2</sup> y el volumen total es de unos 15 ml, aunque existen variaciones según la raza. Cada cavidad nasal puede dividirse en dos partes: el vestíbulo nasal y la fosa nasal propiamente dicha. El vestíbulo nasal está constituido por diferentes cartílagos (cartílago del tabique y del ala nasal y laterales) y delimitado por un orificio caudal u ostium y un orificio cefálico o dorsal, que lo separa de las fosas nasales. Este orificio superior que comunica la ventana de la nariz con la fosa nasal se denomina *limen nasi* o válvula nasal interna y representa la zona más estrecha de toda la cavidad nasal. Adopta la forma de una hendidura o de un triángulo muy prolongado, cuyo vértice se dirige hacia delante y adentro. Su borde interno es sensiblemente rectilíneo, mientras que el borde externo describe una curva de convexidad inferior. Un poco por debajo del borde externo, en la unión de sus dos tercios anteriores con su tercio posterior, se encuentra una eminencia de forma piramidal, cuyo vértice mira hacia abajo y está formada por la cara externa del cartílago del ala, levantando en este punto el revestimiento cutáneo. Su ángulo apical tiene menos de 15°, con un área de sección transversal de 0,3 cm<sup>2</sup> y situada aproximadamente a 1,5 cm de la ventana nasal. Entre la válvula y la pared lateral hay un receso en forma de fondo de saco, que asienta sobre una aponeurosis que une y al mismo tiempo separa el borde caudal del cartílago superior y el borde cefálico del cartílago inferior, dando movilidad a esta estructura.

La fosa nasal está formada por los huesos lagrimal, porción medial del hueso maxilar, laberinto etmoidal, parte superior de la lámina medial del esfenoides (pterigoides) y cornete inferior. Igualmente, contribuyen los cartílagos alares, septal y lateral superior. Estos huesos se configuran de manera que conforman una cavidad que constituye un desfiladero para el paso del aire con una serie de relieves que permiten que el flujo aéreo tenga un patrón laminar. El interior de la fosa nasal se compone de las siguientes paredes:

- Pared medial: compuesta exclusivamente por el tabique nasal, formado, a su vez, en sentido anteroposterior por el cartílago septal, la lámina perpendicular del etmoides, que se ancla en la parte superior del cartílago y el vómer. Ambos, el vómer y el cartílago cuadrangular, se articulan caudalmente en la apófisis palatina de los huesos maxilar superior y palatino.
- Suelo: formado por las apófisis palatinas del maxilar en su parte anterior y por las apófisis horizontales de los huesos palatinos en su porción más posterior. Este hueso se continúa dorsalmente con una estructura músculo-membranosa que constituye el paladar blando.
- Pared superior: formada por la lámina cribosa del etmoides, por donde acceden a la pituitaria los filetes olfatorios.
- Pared lateral: de gran complejidad, consta de los siguientes huesos articulados:
  - ✓ Hueso maxilar superior en la porción medial de su parte ascendente.
  - ✓ Hueso lagrimal o unguis.
  - ✓ Laberinto etmoidal y cornete superior y medio.
  - ✓ Parte superior de la lámina medial del esfenoides.
  - ✓ Lámina perpendicular del palatino.
  - ✓ Cornete inferior.



**Figura 1. Anatomía macroscópica nasal: pared lateral de la cavidad nasal.**

Frank H. Netter, MD. Atlas de Anatomía Humana, 5ª edición.

La pared lateral de la fosa nasal está ocupada casi totalmente por unas estructuras óseas en forma de láminas que tienden a obliterar la fosa nasal y disminuir el volumen nasal, aumentando al mismo tiempo la superficie mucosa de la misma; estas estructuras son los cornetes que, en número de tres fundamentales (superior, medio e inferior) y ocasionalmente dos accesorios (cornete supremo o de Santorini y el etmoidal o de Zuckerkandl), son parte del hueso etmoides, excepto el inferior, que constituye un hueso independiente. Antes de las nueve semanas de gestación se puede identificar dentro de la cavidad nasal tres elevaciones de tejido blando orientadas de forma similar en posición y tamaño que los cornetes inferior, medio y superior del adulto. Los cornetes contienen cartílago a las 9 semanas de gestación y la osificación del cornete inferior ocurre a las 17 semanas, dos antes del el cornete medio. Entre los cornetes y la pared nasal lateral se localizan los meatos; el meato inferior está limitado por el cornete inferior y la pared lateral, el medio por el cornete medio y el superior por el cornete superior. En los meatos drenan diferentes estructuras: al meato inferior dreña el conducto lacrimonasal, al meato medio drenan el seno frontal, maxilar, así como el etmoides anterior, mientras que al meato superior drenan el etmoides posterior y el esfenoides.



La raíz de los cornetes tiende a penetrar en la masa etmoidal formando la raíz tabicante. La del cornete medio penetra en su parte central en el laberinto etmoidal, dividiéndolo de forma artificial en anterior y posterior, mientras que la raíz tabicante del cornete superior divide el etmoides posterior en dos partes. A su vez, la parte más anterior de la raíz tabicante del cornete medio asciende de forma vertical para insertarse en la base del cráneo anterior, dividiéndola en una porción medial que es la lámina cribosa y una lateral, que es el techo del etmoides.

**Los senos paranasales** son cavidades neumatizadas incluidas en la estructura ósea facial y comunicadas con la cavidad nasal.

- Los senos maxilares destacan por su tamaño, con un volumen de hasta 15 ml. Las asimetrías entre ambos lados, así como las variaciones interindividuales son frecuentes. Su *ostium* está situado en la parte superior de la cavidad, abriendo hacia el meato medio.
- Los senos frontales tienen un volumen aproximado de 7 ml, encontrándose ausentes en uno o ambos lados en un 3-5% de los individuos.
- Los senos etmoidales contienen de 6 a 10 celdas, divididas en anteriores y posteriores y drenan, respectivamente, al meato medio y superior. Se localizan en la parte medial de la órbita e inferior de la base del cráneo.
- El seno esfenoidal se encuentra en la unión de la fosa cerebral anterior y media, drenando al meato superior.

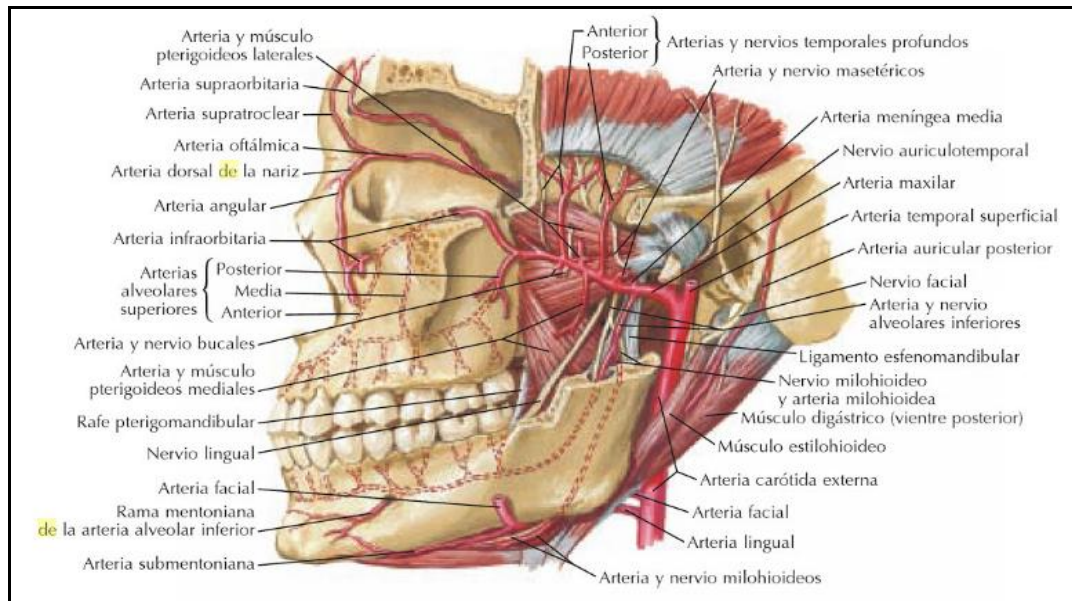
Existe controversia acerca de la función de los senos paranasales. Podrían jugar un papel importante en el crecimiento facial, en la protección del cerebro o contribuir a hacer más ligero el cráneo (11), aunque nada de esto ha sido probado. Parece incluso menos probable que contribuyan al acondicionamiento del aire, o a la resonancia de la fonación (12).

Las fosas nasales y, sobre todo, los senos paranasales están íntimamente relacionados desde el punto de vista anatómico y funcional con el maxilar superior, el cual, funcionalmente, debe ser considerado como un antagonista del maxilar inferior, constituyendo la mitad superior del sistema masticador, al tiempo que representa la porción más importante del tercio medio del macizo facial.

### 1.1.3. Vascularización:

La vascularización de la mucosa nasal presenta una gran importancia fisiológica por su relación con las resistencias nasales. Esta vascularización consta de al menos cuatro tipos de vasos: vasos precapilares de resistencia, capilares, venas y tejido venoso eréctil y anastomosis arteriovenosas (13). Las arteriolas de la mucosa nasal respiratoria carecen de membrana elástica interna, permitiendo que la membrana basal endotelial esté en íntimo contacto con la membrana basal de las células musculares lisas. La membrana basal endotelial, presenta, a su vez, una típica porosidad. Todo ello hace que la musculatura subendotelial de estos vasos entre en contacto más fácilmente con sustancias vasoactivas. Los capilares fenestrados, que se encuentran por debajo del epitelio superficial y alrededor de los acini glandulares, están especialmente estructurados para que haya un tránsito rápido de líquido a través de la pared vascular. Entre los capilares y las venas están interpuestos los sinusoides cavernosos, que se localizan en la parte basal de la lámina propia, especialmente a nivel de los cornetes. Aquí no hay fenestraciones, la capa endotelial es continua y está sostenida por una red de fibras de colágeno y elásticas, envueltas por células musculares lisas. La actividad de éstas hace que los sinusoides puedan cambiar rápidamente de volumen en función del estado de depleción sanguínea. Son considerados capilares especializados y adaptados a las demandas de tipo funcional de las fosas nasales, como órgano respiratorio. La sangre puede evitar la red capilar a través de anastomosis arteriovenosas; esto explica que el flujo sanguíneo total por centímetro cúbico sea el más grande de nuestra economía, incluyendo músculo, cerebro e hígado (14).

La vascularización de las fosas nasales y los senos paranasales depende tanto de la arteria carótida externa como de la arteria carótida interna y de sus análogos venosos correspondientes. La arteria carótida externa suministra los vasos a través de la arteria maxilar interna y de la arteria facial para la porción nasal externa. La principal rama de la arteria maxilar interna para las fosas nasales es la arteria esfenopalatina. El aporte vascular derivado de la arteria carótida interna discurre a través de la arteria oftálmica y de sus ramas etmoidales anterior y posterior. En la porción antero-inferior del tabique nasal o locus de Kiesselbach se forma un plexo relativamente superficial y denso de vasos pequeños cuyo aflujo depende del sistema carotideo externo e interno.



**Figura 2. Vascularización: Arterias de la cavidad nasal.** Frank H. Netter, MD.

Atlas de Anatomía Humana, 5ª edición.

El drenaje venoso a través de la vena facial, vena oftálmica, plexo pterigoideo y plexo faríngeo es parcialmente endocraneal (seno cavernoso, seno coronario y seno transverso) y también parcialmente extracraneal.

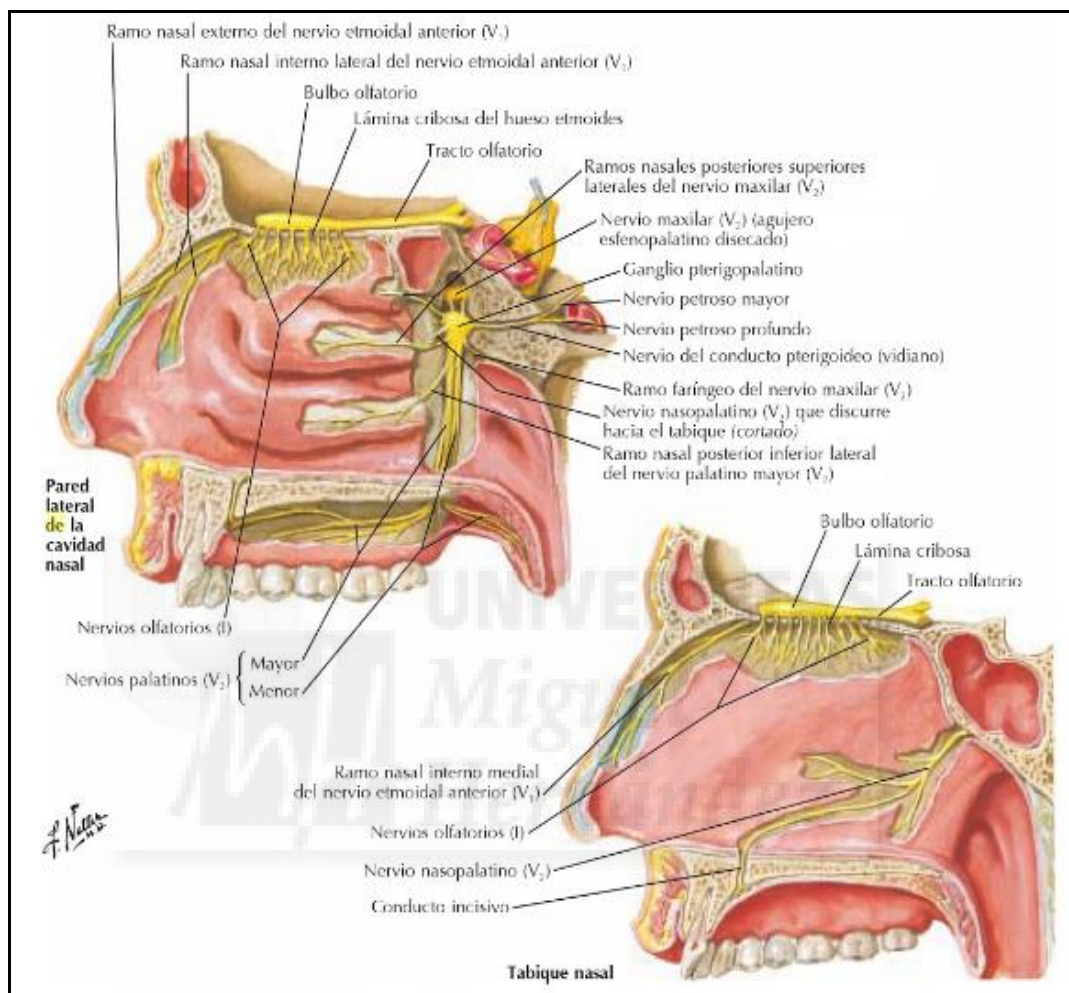
El drenaje linfático consta de un sistema anterior que reúne la linfa de la pirámide nasal y la conduce a los ganglios linfáticos submandibulares y cervicales superficiales, y de un sistema posterior que drena la porción posterior de las fosas nasales y epifaringe, hacia los ganglios linfáticos retrofaríngeos y la cadena yugular interna.

#### 1.1.4. Inervación:

Las fosas y los senos paranasales presentan una inervación sensitiva y autónoma. La función olfatoria se lleva a cabo a través del nervio olfatorio, y la inervación sensitiva corre a cargo de las ramas primera y segunda del nervio trigémino.

Para la inervación vegetativa, las fibras simpáticas surgen de los segmentos torácicos raquídeos 1 a 5, forman sinapsis con las células del ganglio cervical superior y, como fibras postganglionares alcanzan, con los vasos sanguíneos, la mucosa de las fosas nasales y los senos paranasales. Una parte de ellas atraviesa el ganglio pterigopalatino sin formar sinapsis. Las fibras parasimpáticas proceden del nervio intermedio. En el ganglio pterigopalatino forman sinapsis las

fibras preganglionares y se originan las parasimpáticas postganglionares. Estas fibras postganglionares alcanzan la mucosa de los senos y de la propia fosa nasal como fibras secretoras y vasodilatadoras.



**Figura 3. Inervación nasal.** Frank H. Netter, MD. Atlas de Anatomía Humana, 5ª edición.

El ganglio pterigopalatino constituye un elemento funcional fundamental de las fosas y los senos paranasales. Constituye el centro de control de la inervación vegetativa y posee tres ramas: fibras del parasimpático, fibras del simpático y fibras del trigémino con funciones sensitivas.

Por otro lado, los primeros estudios sobre el control autonómico de la actividad vasomotora fueron realizados por Tschalussow en 1913, utilizando el perro como modelo experimental, demostró que la estimulación de las fibras simpáticas cervicales produce una marcada vasoconstricción nasal, así como la presencia de fibras vasodilatadoras del nervio vidiano. Dentro de la inervación autonómica

nasal, se considera parasimpático el control de las secreciones y la vasodilatación. Las fibras nerviosas preganglionares sinaptan desde su origen central con el ganglio esfenopalatino, distribuyéndose entonces a las glándulas de la mucosa nasal. La estimulación eléctrica de las fibras parasimpáticas produce rinorrea acuosa profusa. El principal neurotransmisor parasimpático es la acetilcolina, aunque varios estudios han demostrado que el péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico presentan también cierta actividad parasimpática nasal. La inervación simpática de la nariz está controlada a nivel central en núcleos hipotalámicos y áreas vasomotoras del tronco encefálico. Sus fibras preganglionares sinaptan con el ganglio cervical y se distribuyen profusamente por las glándulas y vasos de la mucosa nasal. La estimulación de fibras simpáticas postganglionares produce marcada vasoconstricción nasal, afectando de forma muy limitada a la secreción glandular. La noradrenalina es principal neurotransmisor simpático, acompañada por el neuropéptido Y, produciendo vasoconstricción por la estimulación de los receptores alfa.

#### **1.1.5. Glándulas:**

Son abundantes en el septo y en el suelo de la cavidad nasal. La lámina propia contiene dos capas, una superficial, situada justo bajo el epitelio y otra profunda, bajo la capa vascular.

Las glándulas de la lámina propia pueden ser serosas, mucosas o mixtas, conectándose con el epitelio mediante un conducto secretor. Los acini glandulares están rodeados de células mioepiteliales, que favorecen la secreción de moco. La cantidad de secreción diaria es, aproximadamente, 0,3 mg/kg/día. La secreción mucosa contiene un 95% de agua, 3% de componentes orgánicos y 2% de minerales. El principal componente orgánico es la mucina, y su composición electrolítica es hiperosmolar en relación al plasma. La albúmina es la proteína más abundante de las secreciones nasales aunque también podemos encontrar IgA secretora, lactoferrina, lisozima y calicreína sintetizada por las células del tracto respiratorio, así como diversas proteínas con actividad enzimática, como la deshidrogenasa láctica, proteasas inhibitoras y enzimas proteolíticas. Los aminoácidos participan en la formación de moco con una concentración entre 0,4 y 1,3  $\mu\text{M/ml}$ .

La secreción nasal es una mezcla de moco viscoso, procedente de células caliciformes y glándulas seromucosas, y de secreción acuosa de las glándulas serosas anteriores.

A este material seromucoso deben añadirse las lágrimas, el trasudado plasmático y el agua condensada a partir de vapor de agua del aire espirado.

La secreción mucosa forma una barrera de defensa atrapando partículas potencialmente nocivas antes de que puedan acceder a las vías respiratorias inferiores. Además, sustancias como la peroxidasa y el interferón, colaboran de manera inespecífica a mantener la esterilidad de las vías respiratorias. La viscosidad del moco juega un papel importante en el aclaramiento mucociliar: si es demasiado líquido, el transporte contra la gravedad resulta imposible; y si, por el contrario, es demasiado viscoso, como en la fibrosis quística, su eliminación se hace más difícil, favoreciendo la aparición de infecciones.

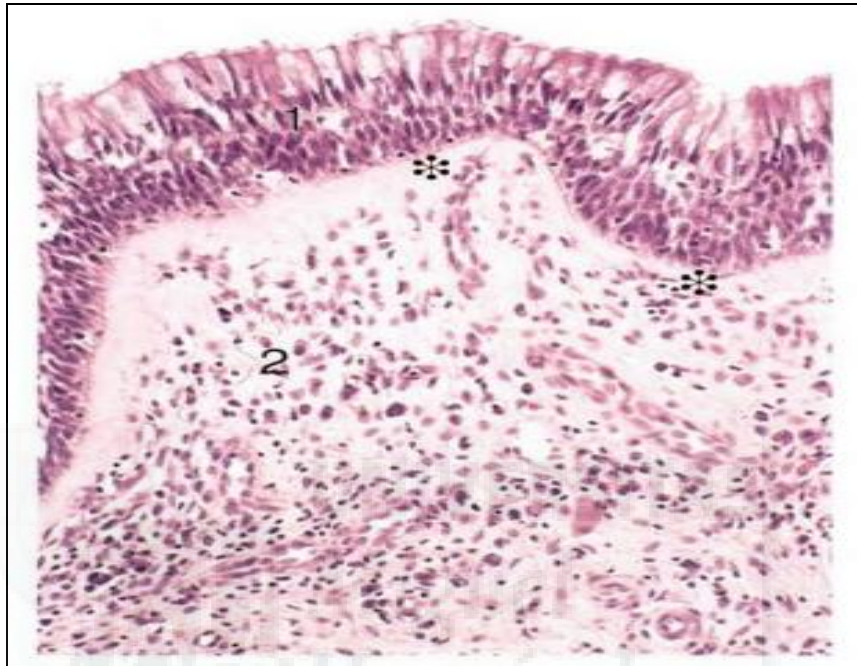
#### **1.1.6. Histología:**

La nariz está constituida por hueso, cartílago, músculo y tejido conjuntivo. Su piel está provista de pelos muy finos y por glándulas sebáceas extraordinariamente grandes. El revestimiento cutáneo se continúa a través del borde nasal con el vestíbulo de la nariz. En este epitelio plano estratificado destaca la existencia de grandes pelos rígidos o vibrisas, que crecen dentro de la vía respiratoria y parecen tamizar el aire inspirado, así como la presencia de abundantes glándulas sebáceas. La transición de la piel a mucosa ocurre de forma muy brusca.

La cavidad nasal está revestida por diferentes tipos de epitelios: un epitelio columnar pseudoestratificado o respiratorio, que ocupa los dos tercios posteriores de la cavidad nasal, un epitelio transicional escamoso en el tercio anterior y un epitelio ciliado semejante al de la cavidad nasal, aunque con menos glándulas y más pequeñas en los senos paranasales.

El epitelio cilíndrico ciliado contiene muchas células caliciformes y se apoya sobre una lámina basal que lo separa de una capa de tejido conjuntivo subyacente que contiene glándulas mucosas. El moco de estas glándulas contribuye a mantener húmedo el revestimiento de la cavidad nasal. Bajo el epitelio del cornete nasal inferior hay abundantes plexos venosos que sirven para calentar el aire a su paso por la nariz.

El tejido que contienen estos plexos venosos es capaz de congestionarse considerablemente y en este aspecto presenta un cierto parecido con el tejido eréctil, distinguiéndose de este por la ausencia de tabiques de músculo liso.



**Figura 4. Región respiratoria de la mucosa nasal (cornete medio, humano).** Debajo del epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado (1) hay una membrana basal llamativamente gruesa (\*) y un tejido conjuntivo abundante (2) con vasos sanguíneos y linfáticos pequeños.

Welsch Sobotta. Histología, 2ª edición.

La importancia de estos vasos sanguíneos y su relación con el flujo aéreo nasal es conocida históricamente. Wright realiza, en 1895 una descripción sobre la histología del epitelio de la mucosa nasal, “conteniendo amplios senos venosos con paredes musculares”. En 1941, Burnham estudia la congestión y descongestión de los senos venosos nasales mediante la aplicación local de adrenalina sobre el “tejido cavernoso”.

**1.1.7. El epitelio olfatorio:** Los receptores para el sentido del olfato están situados en una región especial del epitelio nasal que ocupa el techo de la cavidad nasal y que se extiende hacia abajo unos 8 a 10 mm, a cada lado del tabique y por la superficie del cornete nasal superior.

La región olfatoria es de perfil irregular, suponiendo su superficie total unos 500mm<sup>2</sup>. Presenta una coloración amarillenta debido a los pigmentos fosfolipídicos que contiene. El epitelio olfatorio es cilíndrico alto, pseudoestratificado, de unos 60 m de grosor. Está constituido por tres tipos de células: células de sostén, células basales y células olfatorias. Estas células olfatorias son células nerviosas bipolares que, simultáneamente, constituyen células sensoriales y primera neurona de la vía olfatoria. Las fibras se dirigen hasta el sistema límbico, la formación reticular del tronco del encéfalo, hipocampo, tálamo, hipotálamo y el lóbulo frontal. La lámina propia de la mucosa olfatoria con un abundante plexo de capilares sanguíneos, se continúa con el denso tejido conjuntivo que constituye el periostio de la lámina cribosa. La mucosa olfatoria tapiza la hendidura olfatoria, es decir, el área correspondiente a la lámina cribosa y a las fibras olfatorias que por ella emergen, así como a la mucosa que tapiza la cara interna del cornete superior y una porción similar del tabique nasal. Es característica de esta zona la presencia de las glándulas de Bowman que producen una secreción lipolipídica que contribuye, con las enzimas que contiene, a la percepción olfatoria. Esta secreción no tiene similitud alguna con la de las glándulas de la mucosa respiratoria.

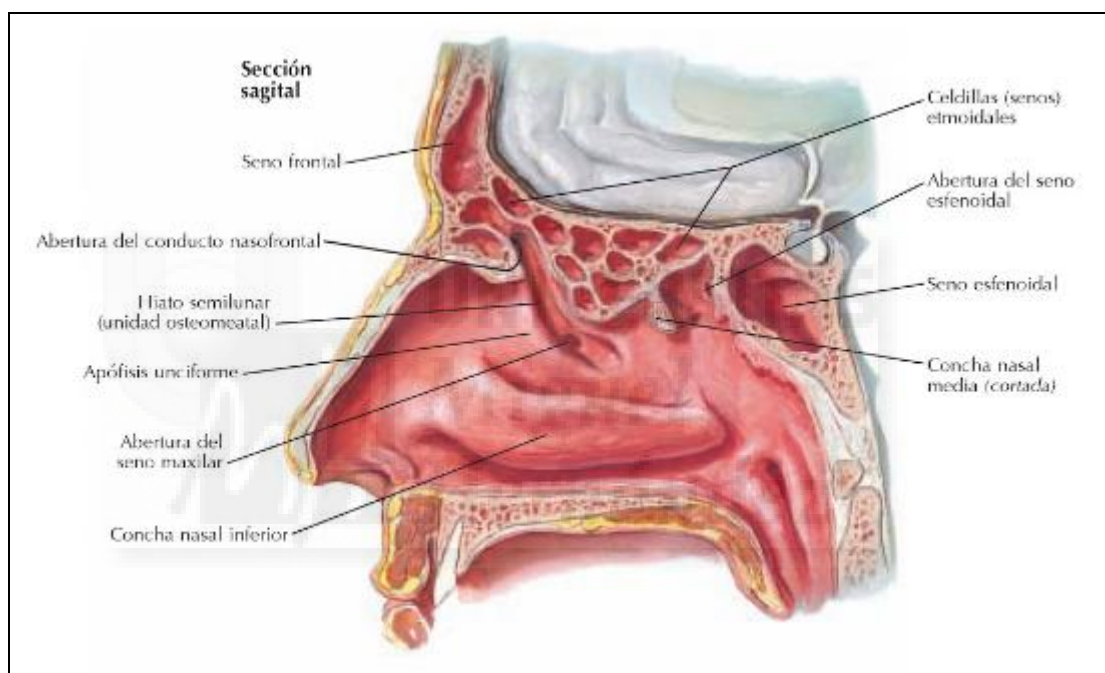
## **1.2 SENOS PARANASALES**

Los senos paranasales presentan una mucosa con una constitución mucha más sencilla que la nasal. Están revestidos por epitelio ciliado semejante al de la cavidad nasal, aunque con menos glándulas y más pequeñas. Los cilios batien de tal manera que transportan la lámina de moco hacia la cavidad nasal.

La mucosa de todos los senos es delgada y su lámina propia no puede diferenciarse como una capa distinta del periostio de los huesos, al cual está firmemente adherida. En los orificios de drenaje y en su vecindad se encuentra un tejido de estructura cavernosa que puede modificar la permeabilidad de los ostia. Esta variabilidad de la permeabilidad de los orificios de drenaje y sus conductos puede verse igualmente modificada por las variaciones de volumen de los cornetes vecinos de manera que, desde el punto de vista funcional, puede hablarse de una unidad osteomeatal.



Desde el punto de vista clínico, estos espacios cavernosos de la mucosa que tapiza los cornetes nasales, así como una porción del septo y los ostia de drenaje de los senos paranasales son muy importantes ya que, debido a su repleción extraordinariamente variable, con sangre venosa, regulan el grosor de la mucosa nasal, la luz de las fosas nasales y la permeabilidad de los senos y sus orificios de drenaje.



**Figura 5. Senos paranasales: Sección sagital.** Frank H. Netter, MD. Atlas de Anatomía Humana, 5ª edición.

## 2. FISIOLÓGÍA NASAL

Las fosas nasales constituyen un órgano sensorial y, al mismo tiempo, un órgano respiratorio. Además de estas dos funciones primordiales, también están implicadas en funciones de protección y defensa frente al medio externo, así como en la formación del lenguaje.

### 2.1. Función olfatoria

El sentido del olfato está relativamente mal desarrollado en la especie humana en comparación con la mayor parte de los mamíferos y los insectos. Las numerosas interconexiones entre los centros olfatorios primarios y otras estructuras centrales subrayan las implicaciones del olfato en diversas funciones fisiológicas, como la reproducción y la alimentación, entre otras. El sentido del olfato tiene un papel psíquico y psicológico importante, de manera que determinadas reacciones afectivas pueden ser desencadenadas o inhibidas por los olores. Dentro de las llamadas causas de anosmia de "conducción", es decir, aquellas en que por una obstrucción física, el aire inspirado no puede alcanzar el epitelio olfatorio, el resfriado común constituye la causa más frecuente, seguida de la poliposis nasal (15).

### 2.2. Función Defensiva

*Inmunidad innata:* La mucosa respiratoria constituye la primera línea de defensa en la vía respiratoria superior por medio de diversos factores físicos y bioquímicos destinados a evitar la penetración de material extraño. En 1953, Proetz describe que la principal función en una nariz anatómica y fisiológicamente normal es la filtración del aire inspirado. La eficacia de este filtro nasal depende, también, del diámetro de las partículas y, así, la mayor parte de las partículas mayores de 10µm quedarán atrapadas en la secreción mucosa de la superficie del epitelio. La barrera formada por la secreción consta de dos capas, una mucosa superficial (o gel) y otra, más profunda o serosa (o sol). Las partículas atrapadas por la superficie mucosa, se transportan por acción mucociliar hasta la parte posterior de la faringe para ser deglutidas. El recambio de la capa de moco se produce de forma constante cada 10-20 minutos, mientras que la serosa presenta un turnover más lento, donde moléculas como la lactoferrina y la lisozima proporcionan una importante función defensiva frente a ciertas bacterias.

Otro sistema innato de defensa reside en las peroxidases de las secreciones nasales, que sintetizan productos bacteriostáticos frente a bacterias gram positivo y bactericidas frente a gram negativo. Los neutrófilos y monocitos, así como las células natural killer, contribuyen también mediante mecanismos de fagocitosis o citotoxicidad a la inmunidad innata.

*Inmunidad adquirida:*

- *Inmunidad humoral:* Las inmunoglobulinas pueden suponer hasta un 70% del contenido proteico del moco en condiciones de estimulación, mientras que en estado basal de reposo dicha concentración alcanza un 25%. IgA e IgG son las inmunoglobulinas más importantes de las secreciones nasales. La IgG actúa localmente en la mucosa limitando la invasión de microorganismos que alcanzan el epitelio. Esta inmunoglobulina tiene la capacidad de fijar complemento, favorecer la fagocitosis e inducir citotoxicidad mediada por anticuerpos, actuando por tanto, como una segunda línea de defensa una vez que el antígeno ha penetrado la mucosa nasal. La IgA secretora, por su parte, une a microorganismos en la luz de la vía respiratoria, evitando que se fijen a la mucosa.
- *Inmunidad celular:* hay muchos tipos de células con capacidad de presentar antígenos con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Las células presentadoras de antígenos son fundamentales en la estimulación de las células B por medio de los linfocitos T helper. Los tejidos linfoepiteliales asociados a mucosas, como el bronquial (BALT) o intestinal (GALT), producen blastos de las células B que migran hacia la lámina propia de la mucosa. Estos blastos se acaban diferenciando en linfocitos B productores de IgA, siendo responsables del cambio de expresión de IgM a IgA en los linfocitos T helper. Las amígdalas y las adenoides funcionan a modo de estructuras BALT y GALT en la vía respiratoria superior. Ambas estructuras se encuentran localizadas en áreas de exposición a antígenos aerotransportados y alimentarios, dirigiendo directamente estos antígenos hacia el tejido linfoide. Se ha demostrado la presencia de determinantes HLA clase II en el epitelio de la superficie de la mucosa nasal, confirmando la presencia de macrófagos y células dendríticas que expresan dichos determinantes y funcionan como células presentadoras de antígenos. La presencia de linfocitos T en la superficie del epitelio nasal y en el estroma subepitelial sugiere que las interacciones entre las células y las diferentes

células presentadoras ocurren a diferentes niveles de la mucosa nasal. Existe cierta controversia respecto a la relación de células T helper/T citotóxicas-supresoras en la mucosa nasal.

El sistema inmune asociado a mucosas está en constante contacto con antígenos externos “inofensivos” que no deben inducir una respuesta inmune, dado que su eliminación no resulta fundamental para la supervivencia del huésped. Se desconoce cómo se alcanza esta situación de “tolerancia”, aunque se sugiere que las células T inmunorreguladoras son fundamentales en este proceso. Diversos estudios en humanos y animales sugieren que es necesaria una desviación en la respuesta Th-2 hacia Th-1 ante un determinado antígeno para crear tolerancia a nivel de la mucosa. Las reacciones inmunes IgE mediadas no deseadas parecen depender del mantenimiento de un perfil Th-2 de citocinas en la población CD<sub>4</sub><sup>+</sup> memoria. Ante una respuesta de tipo Th-2, se estimula inicialmente la producción de IgE mediada por la IL-4/IL-13, seguida de la activación de los eosinófilos por la IL-5. El predominio de este patrón de citosinas Th-2, en un determinado individuo, viene dado tanto por factores genéticos como ambientales.

### **2.3. Función Fonatoria**

Las fosas nasales intervienen en la formación de los armónicos y, por tanto, del timbre del lenguaje. Durante la formación de los llamados sonidos resonantes o rinófonos, la corriente de aire fluye a través de las fosas nasales abiertas, mientras que, en la formación de las vocales, las fosas nasales y la epifaringe permanecen más o menos separadas por el velo palatino del espacio de resonancia formado por la cavidad oral.

### **2.4. Acondicionamiento del aire**

El aire inspirado se calienta desde los 20°C a su entrada, pasando a los 31°C de la faringe hasta alcanzar los 35°C de la tráquea con variaciones interindividuales. Las características turbulentas del flujo aéreo nasal favorecen dicho calentamiento al aumentar el contacto entre el aire inspirado y la superficie de la mucosa nasal. Por otra parte, a medida que el aire espirado pasa por la nariz, va a calentar aquellas zonas más frías de la mucosa nasal. Este enfriamiento del aire produce entonces una condensación del vapor de agua que devuelve hasta un 33% de calor y humedad a la mucosa nasal.

Se ha visto que, tanto la inspiración de aire “no acondicionado”, como el cese de la respiración a través de la nariz (traqueotomías, por ejemplo), producen cambios estructurales en el epitelio respiratorio. Ante la exposición al frío, la mucosa nasal se ingurgita e incrementa tanto su capacidad para calentar y humidificar el aire inspirado, como la recuperación del vapor de agua espirado. Del mismo modo, el calor descongestiona la mucosa nasal, aumenta el flujo aéreo, que es menos turbulento durante la inspiración, y recupera menos agua del vapor espirado. En este punto, cabe reiterar una vez más, la importancia de las estructuras vasculares de la lámina propia, estrechamente ligadas a los aspectos fisiopatológicos comentados.

## **2.5. Función respiratoria**

La nariz es un órgano respiratorio esencial desde el punto de vista filogenético y embriológico. La “respiración nasal” aparece ya en los recién nacidos, para los cuales es exclusiva hasta los 5-6 meses de edad. Esta opción de respirar a través de la nariz se mantiene hasta en un 85% de los adultos. En la especie humana, la vía respiratoria discurre a través de las fosas nasales, siendo la respiración oral u oro-nasal una vía de suplencia ante situaciones de demanda, como el ejercicio, la fonación o la obstrucción nasal.

## **2.6. Aerodinámica y flujo aéreo nasal**

Las características aerodinámicas de la columna de aire que atraviesa la luz de las fosas vienen condicionadas tanto por factores estáticos invariables, determinados por una conformación anatómica constante, que delimitan la trayectoria de la corriente aérea, como por factores dinámicos variables en el espacio y el tiempo, determinados por las variaciones del área de la sección de la pirámide móvil fibrocartilaginosa, secundarias tanto a la movilidad de las ventanas y la válvula nasal, como a los fenómenos vasomotores producidos por la mucosa nasal que recubre los cornetes y algunas zonas del septum nasal.

El modelo ideal para estudiar el flujo aéreo nasal, consistiría en realizar mediciones directas in vivo. Esto no resulta sencillo debido a problemas relacionados con las pequeñas dimensiones y la inaccesibilidad de la vía respiratoria nasal en humanos. Además, cualquier instrumento de medida introducido en la vía respiratoria modificará el patrón de flujos e interferirá en el estudio.

Si se obtienen mediciones de forma indirecta, hemos de asumir una serie de suposiciones, que pueden resultar inexactas e, incluso, producir resultados contradictorios. En los modelos in vitro es difícil reproducir la compleja anatomía nasal, sus condiciones físicas de humedad, elasticidad y su variable topografía.

Los primeros intentos para determinar los patrones aéreos nasales humanos in vivo se basaron en observaciones sobre la distribución de partículas de polvo aerotransportado (16). Estos resultados fueron contradictorios debido principalmente, al tamaño y a la anatomía de la cavidad nasal. Los estudios in vitro sobre los patrones de flujo aéreo realizados por Proetz (17), Masing (18), y Swift y Proctor utilizaron agua teñida en moldes nasales de tamaño natural, con una lámina de plástico transparente colocada a modo de septo para permitir la observación visual. Basándose también en moldes obtenidos de cadáver, Proetz describe, que su mayor parte del aire inspirado se dirigía hacia el meato medio. Stuver observa que del 5-20% del aire inspirado, pasa a través de la "hendidura olfatoria", dependiendo de la tasa de flujo aéreo continuo total y Masing estudia la trayectoria de agua teñida sobre un modelo nasal, observando cómo durante la inspiración la columna central del fluido se desplaza sobre la partes superior del modelo apareciendo, además dos columnas más, una dorsal y otra ventral. En el mismo trabajo se describe durante la espiración la aparición de otras dos columnas, una dorsal, que alcanzaría la región olfatoria y otra lateral que, después de producir remolinos a nivel de la trompa de Eustaquio, se inclina hacia el suelo de las fosas nasales. Swift y Proctor fueron los primeros en trazar las diferentes "zonas de velocidad" del flujo aéreo inspiratorio nasal, describiendo que la mayoría del flujo transcurría a través de la parte media de la vía aérea, mientras que una pequeña parte lo hace a modo de remolinos de aire recirculante en la parte superior del modelo nasal. Los flujos resultaron laminares a la velocidad de 125ml/s, haciéndose turbulento tras pasar la válvula nasal a 208 ml/s. Estos estudios están limitados por:

1. La geometría aproximada del modelo, tanto por la representación plana del tabique nasal como por las modificaciones tisulares post-mórtem.
2. La utilización de dispositivos invasivos para medir velocidades.
3. El pequeño tamaño del modelo.

Girardin y cols. han utilizado más recientemente la anemometría láser para medir la velocidad de las gotas de agua en suspensión que fluyen a través de otro modelo de cavidad nasal obtenido de cadáver. Esta técnica ha permitido trazar y cuantificar las “zonas o áreas de velocidad” de las partículas de agua durante la inspiración, aunque es cierto que se ha empleado una lámina plana a modo de tabique nasal, que no correspondería con las características reales del septum. Además, en este trabajo, solo se han estudiado flujos a una velocidad de 167ml/s y sería necesario disponer de más estudios a diferentes velocidades. Hornung y cols. estudian en 1987, los patrones del flujo aéreo sobre un modelo real de cavidad nasal utilizando gas xenón radiactivo. Este estudio confirma los resultados obtenidos por Masing y Stuiver, indicando cómo el aire que fluye por el lateral de la fosa nasal se dirige de una forma más directa hacia la región olfatoria, y cómo los aumentos en el flujo aéreo incrementan el porcentaje de estímulos dirigidos hacia la hendidura olfatoria. Asimismo, estos autores detectaron la mayor parte de la radiactividad en la región media de la nariz. Por otra parte, el reducido tamaño de este modelo dificultó el estudio en detalle de los patrones de flujo en determinadas regiones de la nariz.

Siguiendo con la distribución del flujo aéreo en la nariz, Elda y cols. han utilizado un sistema de simulación por ordenador, concluyendo que el flujo de aire tiende a desplazarse a lo largo del suelo nasal. En otro modelo de simulación numérico, Keyhani y cols. demuestran que las velocidades axiales más altas se alcanzan a lo largo del suelo de la cavidad nasal y que una gran parte del volumen pasa a través de esta región. Schreck y cols. crearon, a partir de imágenes obtenidas por resonancia magnética, un modelo a escala en plexiglás, observando el flujo de agua teñida a su través. Observan que, mientras los flujos inspiratorios permanecen constantes, el fluido aumenta su velocidad hasta la zona más estrecha de la “nariz exterior”; una vez superado este punto, se produce una rápida desaceleración en el flujo, al expandirse la vía respiratoria. Dicha expansión crea un gradiente de presión que produce la separación del flujo en dos vórtices, el más grande, en la zona superior de la “nariz exterior” y, otro, en la parte inferior de la misma. La tinción del vórtice inferior es rápidamente “arrastrada” por la corriente, mientras que la que se inyecta en el superior persiste durante un período equivalente a 1 segundo en inspiración. Los flujos inspiratorios penetran en la “nariz interior” de un modo bastante uniforme.

La medida de las velocidades, tomadas a flujos fisiológicos de 200 y 400 ml/s, en las distintas secciones, indicó que la mayor parte del fluido pasa a través de la parte central de la cavidad nasal. Respecto a los flujos espiratorios y, continuando con el modelo detallado, el fluido teñido proveniente de la nasofaringe se introduce en el interior de la nariz, sin llegar a observarse separación del flujo. El aire exhalado alcanza entonces las fosas nasales con un flujo en torbellino, separándose anteriormente al punto más estrecho de la vía, antes de salir a través de las ventanas nasales. También en esta línea, el grupo de Simmen realizó, a partir de cadáver, otro modelo en plexiglás, estudiando el flujo aéreo mediante la fotografía y grabación en vídeo de la distribución de las partículas de agua aerosolizadas por un generador de ultrasónicos. Estos autores encontraron que la principal parte del flujo transcurre sobre la parte superior del cornete inferior, a través del meato medio. Por otra parte, corroboraron los resultados de Schreck y cols., al afirmar que la membrana olfatoria no se encuentra directamente expuesta a corrientes de aire de “alta velocidad”, sino a un “flujo secundario”, mucho más débil que aumentaría el tiempo de contacto de las partículas olfatorias activas con el órgano sensible. En este mismo trabajo, se observaron las características del flujo aéreo, que resulta parcialmente turbulento incluso a bajas velocidades en la mayor parte de la cavidad nasal, datos que han sido, también, constatados por otros autores en diferentes estudios. Coinciden, igualmente, al confirmar que el aumento de la velocidad incrementa la turbulencia, así como su aparición en la región del área valvular nasal. Haight y Cole destacan el papel de los senos venosos nasales en el control del flujo aéreo y su capacidad para ingurgitarse y obstruir la vía nasal. La localización de los senos venosos nasales en el extremo anterior del cornete inferior y en el septo resulta fundamental para el control del flujo aéreo nasal. Los cambios en la dirección del flujo, así como las irregularidades de las paredes nasales circundantes, favorecen la interrupción del flujo laminar y la aparición de turbulencias. Desde el punto de vista fisiológico se podría, además, pensar que las características turbulentas del flujo aumentan el contacto del aire con la mucosa nasal, favoreciendo las funciones de acondicionamiento del mismo.

Park y cols. fueron los primeros en utilizar la velocimetría digital de partículas, una técnica de medida bidimensional, a fin de estudiar los patrones del flujo aéreo nasal sobre un modelo nasal a escala x3 a partir de los datos anatómicos obtenidos de nuevos cortes realizados por TAC.



Sus resultados muestran una importante proporción de vectores de flujo de alta velocidad en la región olfatoria. Entre las limitaciones de este trabajo, tenemos la baja resolución de los datos anatómicos y la convergencia de los vectores de flujo de cinco “sublocalizaciones” en cada plano de estudio para formar el campo de velocidad total. Es, por el momento, el único estudio que aporta semejantes datos acerca de la velocidad del flujo aéreo en la región olfatoria. Por último, en un estudio más reciente realizado por Kelly y cols. (19), emplean la velocimetría digital de partículas sobre una réplica a escala x2 de la cavidad nasal derecha, a partir de los datos anatómicos de veintiséis cortes coronales de TAC. Los vectores resultantes confirmaron las características laminares del flujo, identificando a la válvula nasal y la vía respiratoria inferior como las regiones que presentan los flujos más rápidos. Obtienen, sin embargo, flujos relativamente lentos, tanto en los meatos nasales como en la región olfatoria, que están en consonancia con la mayoría de las publicaciones previas, difiriendo con el mencionado trabajo de Park y cols.

De acuerdo al trabajo realizado por Swift y Proctor en 1977, las características del flujo aéreo nasal se detallan de forma resumida a continuación: El aire inspirado penetra en las fosas nasales con un ángulo de 60°, dividiéndose entonces en diferentes flujos a través de los meatos y el espacio situado por debajo de los cornetes. Su velocidad de entrada en la cavidad nasal oscila entre 2-3 m/s. En la parte posterior del vestíbulo en la válvula nasal interna, el flujo aéreo se hace más horizontal y, debido a la estrechez de la vía, aumenta su velocidad hasta alcanzar los 12-18 m/s para volver a disminuir en la región de los cornetes hasta los 2-3 m/s. Podríamos asumir que el flujo aéreo nasal es de tipo laminar en el vestíbulo y en la válvula nasal, para hacerse turbulento una vez superado dicho punto. A nivel de la nasofaringe, el flujo vuelve a aumentar su velocidad hasta los 3-4 m/s, así como a cambiar nuevamente en su dirección horizontal para hacerse vertical al desplazarse desde la faringe y laringe hasta la tráquea.

Se ha confirmado que el flujo aéreo nasal total aumenta con la edad durante la infancia, alcanzando en adultos valores de  $382 \pm 50 \text{ cm}^3/\text{s}$ . Fabra encuentra a 100 Pa de presión, que los flujos aéreos nasales totales son normales a partir de 530  $\text{cm}^3/\text{s}$  y 550  $\text{cm}^3/\text{s}$  para los sexos femenino y masculino respectivamente, y a 150 Pa los flujos totales normales son de 630  $\text{cm}^3/\text{s}$  y 700  $\text{cm}^3/\text{s}$  en el mismo orden.

En sujetos asintomáticos, la resistencia nasal total media descrita por Morris es de  $0,23 \text{ Pa cm}^3/\text{s}$ , con un rango entre  $0,15\text{-}0,39 \text{ Pa cm}^3/\text{s}$ ;  $0,26 \text{ Pa cm}^3/\text{s}$  para Sybbalo y de  $0,21 \text{ Pa cm}^3/\text{s}$  para Havas y cols.. Fabra obtiene valores en las resistencias para cada una de las fosas nasales, a  $100 \text{ Pa}$  y  $150 \text{ Pa}$ , inferiores a  $0,36 \text{ Pa cm}^3/\text{s}$  y  $0,45 \text{ Pa cm}^3/\text{s}$ , respectivamente, así como unas resistencias totales de  $0,18 \text{ Pa cm}^3/\text{s}$  y  $0,22 \text{ Pa cm}^3/\text{s}$ , también respectivamente. Cole describe la resistencia nasal total normal entre los  $0,15\text{-}0,30 \text{ Pa cm}^3/\text{s}$ , mientras que Vig y Zajak obtienen valores para adultos  $< 0,2 \text{ Pa cm}^3/\text{s}$ .

Para un volumen corriente estándar de reposo de  $0,5\text{L}$  y una frecuencia de  $12$  respiraciones por minuto, el volumen combinado de aire inspirado y espirado que pasa a través de la nariz es de  $12 \text{ L/min}$ .

## **2.7. Sensación del flujo aéreo**

La sensación fresca de flujo nasal que notamos con la inspiración parece estar mediada por los receptores nasales de frío, que son dependientes de ramas del trigémino. Esta sensación de flujo aéreo proviene, principalmente, de la nariz más que de sensaciones de origen muscular o bronquial, y así se ha comprobado que el bloqueo de las ramas del trigémino, o la anestesia local de la mucosa nasal, producen sensación de obstrucción. Por otra parte, la aplicación tópica o la inhalación de mentol producen una falsa sensación de descongestión e incremento del flujo aéreo. Se cree que es debido a su acción sobre los receptores de frío al alterar la conductancia de iones calcio a través de la membrana de las células nerviosas.

## **2.8. Válvulas nasales**

Una válvula nasal es una estructura que regula el movimiento de un fluido en una determinada dirección. Mink fue el primero en utilizar el término “válvula nasal” en 1940, destacando la importancia funcional de su límite más anterior, el *ostium* interno, en la respiración nasal. Esta definición anatómica fue sustituida más adelante por el concepto funcional de la válvula nasal, que representaría el área nasal más estrecha de la vía nasal, es decir, aquella con la mayor resistencia. Citando dichos estudios: “La resistencia de una corriente de aire en un tubo corto y con diámetros variables, como la nariz, viene determinada, principalmente, por el punto más estrecho”.

Más recientemente, Bridger y Proctor emplean otra definición funcional en su trabajo, haciendo referencia a la zona del cartílago lateral superior de la nariz, que actuaría como un segmento “deformable”, limitando el flujo aéreo. Mink y Van Dishoeck emplearon la observación directa y la disección anatómica para definir el segmento más estrecho de la cavidad nasal. Bachman y Legler estudiaron la cavidad nasal anterior mediante transiluminación, concluyendo que este punto más estrecho es un orificio bien definido y limitado lateralmente por el *limen nasi*, medialmente por el *septum* y por el borde del orificio piriforme en su límite inferior. La principal aportación de este estudio consiste en que sitúa a la válvula nasal de forma perpendicular al septo nasal, respecto al tradicional concepto de que el borde medial de la válvula nasal se localizaba más anteriormente, en la unión cutáneo mucosa. Grymer utiliza la rinometría acústica para localizar el área mínima de sección transversal en el extremo anterior del cornete inferior y cómo se desplaza más anteriormente hacia el ostium interno durante la descongestión nasal. Haight y Cole pasan un pequeño transductor sobre el suelo de la cavidad nasal y localizan las mayores caídas de presión en el borde inferior del orificio piriforme, para concluir que las principales resistencias se encuentran en la cavidad nasal anterior. Sus conclusiones se basan en la reproducción teórica del plano de máxima resistencia al flujo, aunque existe un trabajo posterior de Tarabichi y Fanous en el que los autores cuestionan que, desde el punto de vista aerodinámico, sería preferible reproducir el plano perpendicular al flujo aéreo, más que la propia pared de la cavidad nasal. En este último trabajo se utiliza un modelo de simulación digital por ordenador a partir de proyecciones radiológicas laterales del cráneo tras la aplicación de contraste en las paredes de la cavidad nasal anterior de dos voluntarios sanos. Sus hallazgos indican que la válvula nasal es una estructura oblicua (en el plano sagital) limitada, lateralmente, por el extremo caudal del cartílago lateral superior, medialmente, por el septo y por el borde inferior del orificio piriforme en su límite ventral. El estudio demostró:

1. Que la mayor parte del flujo aéreo ocurre en la parte ventral de la válvula cercana al borde inferior de la abertura piriforme.
2. Que el área dorsal de la válvula actúa como un espacio muerto con una mínima cantidad de flujo.

3. Que el borde inferior de la apertura piriforme es el factor clave en la geometría de la cavidad nasal anterior, responsable del patrón de flujo mencionado en los dos puntos anteriores.
4. Que la supresión del borde inferior de la apertura piriforme produce una distribución más regular del flujo a través de la válvula, incrementándolo hacia la parte dorsal de la misma.

### **Fisiología de la válvula nasal**

Como se ha mencionado, Bridger y Proctor se refieren a la válvula nasal como una zona del cartílago lateral superior de la nariz, que actuaría como un segmento “deformable” produciendo una limitación al flujo aéreo. El aumento de las presiones negativas nasofaríngeas e intranasal para producir más flujo se traduce en un incremento proporcional del gradiente de presión transmural (presión atmosférica normal-presión intranasal) hasta que esta última alcanza un valor crítico que desencadena el colapso del cartílago lateral superior. Este mecanismo valvular limitaría, por tanto, la cantidad de flujo aéreo producido en la cavidad nasal. Podríamos especular que, una vez superada la capacidad de la nariz para humidificar, filtrar y acondicionar la temperatura, por un exceso de flujo aéreo, el mecanismo valvular intervendría para dirigir parte del flujo hacia la cavidad oral y ahorrar al organismo el gasto extra de energía de la respiración nasal. Es interesante recordar que solo dos variables controlan el cierre de la válvula: 1) la cantidad de presión negativa allí generada, y 2) el gradiente crítico de presión transmural, que está en función de las propiedades mecánicas del cartílago y los tejidos blandos.

El papel de la musculatura alar resulta controvertido. Eccles comenta en una reciente revisión que, durante la inspiración, la contracción de la musculatura alar produce cambios en la morfología del vestíbulo nasal para evitar su colapso. Se ha comprobado, además, que la parálisis facial produce colapso prematuro de la válvula y alteraciones en la relación flujo-presión. Se desconoce si este efecto se debe a una pérdida del ritmo de descarga neural o bien a la pérdida de tono muscular y la atrofia. Por otra parte, se ha visto que el movimiento activo de la ventana nasal puede alterar la elasticidad de la válvula y evitar su colapso.

El cierre patológico de la válvula nasal dependería, por tanto, de: 1) un bajo gradiente de presión transmural, y 2) un aumento en la presión negativa producida por la propia válvula, necesaria para mantener un flujo aéreo normal.

Desde el punto de vista clínico, unas paredes nasales flácidas supondrían un cambio de las propiedades mecánicas de los cartílagos y tejidos blandos, disminuyendo la presión transmural. Asimismo, cualquier tipo de obstrucción en el área de la válvula o anterior a este, aumentaría la presión negativa generada en la válvula, provocando su cierre. El cierre valvular que ocurre bajo condiciones de estrés, representa una respuesta fisiológica normal.

### **2.9. Válvula turbinal (cornetes nasales)**

La válvula nasal y los cornetes constituyen las principales zonas de resistencia al flujo aéreo en la cavidad nasal. La llamada válvula turbinal está constituida por la pared externa de las fosas nasales, es decir, por los cornetes propiamente dichos, inferior y medio, principalmente, y las estructuras eréctiles del septo. Los cornetes aumentan la superficie mucosa de la cavidad nasal entre 100 y 200 cm<sup>2</sup>. Las resistencias nasales constituyen el 50% de las resistencias de todo el árbol respiratorio. En este sentido, Uddstromer afirma que, en una nariz de configuración anatómica normal, el 70% de las resistencias nasales son debidas a la válvula nasal mientras que el 30% restante corresponde a los cornetes.

Eccles destaca tres regiones importantes que contribuyen a la resistencia de las vías respiratorias: el vestíbulo nasal, la válvula nasal y los cornetes. Los cornetes presentan un área de sección transversal superior al de la válvula nasal, y en la nariz normal supone una mínima contribución a la resistencia total de la vía respiratoria. Van Dishoek matiza que el porcentaje de resistencia atribuible a los cornetes depende de la amplitud inicial de las fosas. De esta manera, si las fosas nasales son más amplias de lo normal, la casi totalidad de las resistencias dependería de la válvula nasal mientras que, si son más estrechas, serían los cornetes, en su fase congestiva del ciclo, los principales responsables de la misma.

## 2.10. Ciclo nasal

Al fenómeno de la dominancia alternante del flujo aéreo de una a otra fosa nasal en un período de varias horas, se le aplica el término de ciclo nasal. Kayser realizó medidas repetidas del flujo aéreo nasal en voluntarios sanos, demostrando la variabilidad de la conductancia nasal así como su alternancia de una a otra fosa en períodos que van desde los 30 minutos a varias horas. Este mismo autor describe: “Existen incluso mayores variaciones en la conductancia aérea de cada fosa nasal cuando estas son medidas separadamente. Dentro de la rinopatología, es frecuente que los pacientes que padecen obstrucción nasal secundaria a una rinitis crónica refieran que es, en ocasiones, un lado el que se ocluye y el contrario en otras”. A pesar de que Kayser nunca utilizó el término “ciclo nasal”, se le considera el primero en describirlo y explicarlo debido a “cambios en la cantidad de sangre que fluye a través de los tejidos cavernosos de la concha nasal”. Eccles utiliza el término ciclo nasal refiriéndose a aquellos “cambios espontáneos y frecuentemente recíprocos en el flujo aéreo nasal unilateral asociados con la congestión y descongestión de los senos venosos nasales”. Dado que los cambios en las resistencias nasales no son siempre recíprocos y existen, además, sujetos con cambios en las mismas sin ninguna relación entre ambos lados de la nariz y que hay poca evidencia acerca de la periodicidad de los mismos, esta denominación de ciclo nasal podría resultar incorrecta (15). Generalmente, somos incapaces de percibir las variaciones del flujo aéreo entre ambas fosas nasales dado que la resistencia nasal total se mantiene relativamente constante debido a la recíproca relación entre ambos lados de la nariz. Este hecho fue descrito por Guillermin y cols. en 1967, quienes empleando la rinomanometría, demostraron que la resistencia total nasal permanecía constante a pesar de los continuos cambios de diámetro en las cavidades izquierda y derecha. Este hallazgo puede aparecer en un 70-80% de la población según describen algunos autores, refiriéndose al ciclo nasal como la presencia de cambios recíprocos en la congestión y el flujo aéreo. Gilbert utilizó la autocorrelación para medir la periodicidad, concluyendo que: “...solo una minoría de los sujetos presentaron un ciclo nasal clásico, es decir rítmico y con reciprocidad de la congestión entre ambas fosas nasales”. En un estudio realizado por Flanagan y Eccles en 52 voluntarios sanos, los autores definen el ciclo nasal empleando una clasificación numérica que correlaciona los cambios en el flujo nasal unilateral y la distribución del flujo aéreo en la vía aérea nasal

durante 8 horas, encontrando que solo el 21% de los sujetos mostraba un patrón de flujos aéreos que se ajustaba a esa definición mencionada. Como se puede apreciar, uno de los principales problemas para determinar la incidencia del ciclo nasal en la población sana se debe a la falta de consenso acerca de cuáles serían los cambios en el flujo aéreo que realmente constituyen un ciclo nasal. Mediante técnicas de rinomanometría anterior pasiva se ha visto cómo los niños con edades de 3 a 6 años no presentan ciclo nasal alternante, incrementándose en la adolescencia y disminuyendo en la edad adulta. Respecto a la periodicidad de los cambios recíprocos de los flujos aéreos, aparecen recogidos en la literatura intervalos que van desde los 30 minutos hasta las 4 horas.

Respecto a su control autonómico, se considera que el sistema nervioso simpático controla el ciclo nasal, comprobándose cómo la anestesia local o la ablación de las fibras simpáticas inhibe la ingurgitación unilateral periódica de la mucosa con obstrucción que define al ciclo nasal. El ciclo nasal no se modifica con la anestesia nasal ni faríngea ni con la respiración a través de la boca, aunque desaparece tras la laringuectomía. Flanagan y Eccles estudian durante 2 días a 8 sujetos sanos entre 19 y 28 años de edad para comprobar si el flujo aéreo unilateral nasal máximo asociado al ciclo nasal es equivalente al máximo flujo unilateral producido por la aplicación de un descongestionante tópico nasal. La comparación entre los flujos máximos fisiológico y farmacológico no mostró diferencia alguna entre los valores de la descongestión máxima alcanzados durante el ciclo nasal y los inducidos por la oximetazolina. Estos hallazgos indicarían que el punto de máximo tono simpático vasoconstrictor durante el ciclo nasal es equivalente a la respuesta producida por la aplicación tópica nasal de un fármaco simpaticomimético. A pesar de aceptarse la implicación de los senos venosos en el control del flujo aéreo y su relleno vascular dependiente de fibras simpáticas, no quedan totalmente claros los mecanismos que regulan esta ingurgitación venosa. Se podría pensar que el ciclo nasal se mantiene por las interconexiones de los centros vegetativos periféricos de manera que, al aumentar el tono de un lado, se registra una disminución del otro. Estos centros periféricos han de estar regulados por un núcleo central hipotalámico que, mediante un aumento o disminución del tono, modificaría la compliancia nasal según las necesidades de captación de oxígeno o de eliminación de dióxido de carbono del organismo.

El ciclo nasal no es un fenómeno exclusivamente humano y ha sido descrito en diversos mamíferos como rata y conejo, cerdo, gato y perro. No existen estudios en la actualidad que demuestren que el flujo aéreo nasal influya de manera alguna sobre el ciclo nasal.

Respecto a las funciones del ciclo nasal, Heetderks describe en 1927: “Los cornetes de un lado de la nariz se rellenan mientras el otro lado expulsaba secreción. Cuando el relleno de los cornetes de un lado alcanzaba el máximo, los cornetes del otro lado estaban completamente vacíos, permitiendo más espacio respiratorio”.

Estas observaciones coinciden con las realizadas por Eccles, que relacionan el ciclo nasal con la producción de secreciones. La congestión y descongestión periódica de los sinusoides que se asocia al ciclo nasal puede contribuir a la producción de secreciones de dos formas: por compresión física directa del epitelio nasal, o bien mediante un aumento de la presión hidrostática en los sinusoides venosos nasales. Los mismos autores antes mencionados describen que la producción de secreciones ocurre, generalmente, durante el periodo de descongestión nasal, es decir, con los senos venosos contraídos por un aumento del tono simpático. El hecho de que estas secreciones representen la primera línea de defensa del epitelio respiratorio, ha permitido especular acerca del papel que desempeñaría el ciclo nasal en dicha defensa.



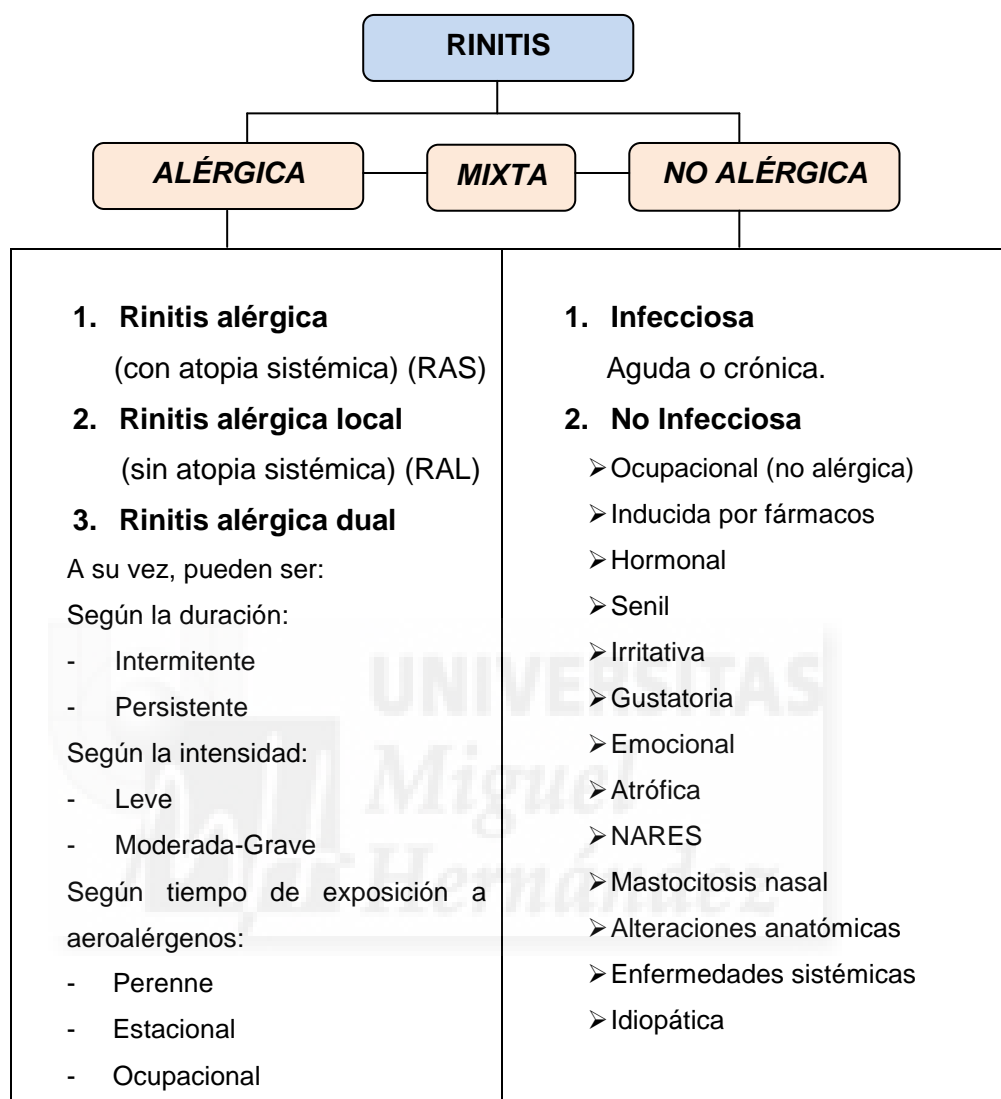
### **3. RINITIS**

La Rinitis es un problema de salud global que afecta a más del 20% de la población general (1), corresponde a una enfermedad inflamatoria que se caracteriza por síntomas nasales que incluyen rinorrea anterior o posterior, estornudos, obstrucción nasal y/o prurito nasal. Desde el punto de vista etiológico, la rinitis no infecciosa ha sido tradicionalmente clasificada como alérgica y no alérgica, y el diagnóstico se ha basado en la historia clínica, respuesta a las pruebas cutáneas, y niveles de inmunoglobulina E específica (sIgE) sérica a alérgenos inhalados (2). Sin embargo, estudios recientes sugieren que éste enfoque es incompleto debido a que pacientes previamente diagnosticados de rinitis no alérgica (RNA) o rinitis idiopática (RI) podrían ser clasificados en la actualidad como rinitis alérgica local (RAL) (3,4).

#### **3.1. RINITIS ALÉRGICA (RA)**

La rinitis alérgica (RA) se define como una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal mediada por inmunoglobulina (Ig) E y causada por la exposición a una gran variedad de alérgenos. En este proceso inflamatorio participan diversas células y mediadores. La rinitis ha sido considerada, tradicionalmente, como una enfermedad leve y, en muchos casos, como un proceso trivial; sin embargo, en los últimos años ha quedado patente que constituye una causa infravalorada de morbilidad que puede conllevar costes muy importantes para quien la sufre, afectando a su actividad diaria, al rendimiento laboral y escolar e, incluso, a las relaciones sociales. Además, se asocia con alta frecuencia a síntomas oculares y cada vez es más evidente su importancia como factor de riesgo para el desarrollo de asma y su interacción con esta enfermedad, con la que comparte mecanismo inmunopatogénico, habiéndose llegado a establecer el nuevo concepto de una enfermedad única de la vía respiratoria.

La RA es la forma más común de rinitis no infecciosa, afectando al 50% de los pacientes con rinitis persistente y en los últimos años con un incremento muy importante en la población general (5).



**Tabla 1. Clasificación etiológica de la Rinitis.**

Rondon C, et al. J Investig Allergol Clin Immunol 2010; 20:364-71

### 3.1.1. CLASIFICACIÓN

De acuerdo a la frecuencia de los síntomas, la RA puede ser persistente, en caso de que los síntomas se presenten más de 4 días a la semana y durante más de 4 semanas consecutivas al año, o intermitente si no cumple éste criterio, y según su intensidad se puede clasificar en leve o moderada/grave (2). (Tabla 2).

Tradicionalmente la RA se clasificaba de acuerdo al tiempo de exposición al alérgeno, en estacional, perenne y ocupacional (20–23).

La rinitis alérgica perenne es causada con mayor frecuencia por alérgenos de interior como los ácaros del polvo, hongos, insectos (cucarachas) y caspa de animales. La rinitis alérgica estacional está relacionada con una amplia variedad de alérgenos exteriores que incluyen pólenes y hongos. Sin embargo esta clasificación no es del todo adecuada debido a varios motivos:

- Pueden existir pólenes que causen clínica perenne como en el caso de las malezas (chenopodiáceas).

**Tabla 2. Clasificación de la rinitis alérgica según ARIA.**

<p><b>“Intermitente”</b> indica que los síntomas están presentes: Menos de 4 días a la semana o durante menos de 4 semanas</p>
<p><b>“Persistente”</b> indica que los síntomas están presentes: Más de 4 días a la semana y durante más de 4 semanas consecutivas</p>
<p><b>“Leve”</b> indica que no están presentes ninguna de las siguientes circunstancias:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trastornos del sueño</li> <li>2. Deterioro de las actividades diarias, de ocio y/o deportivas</li> <li>3. Interferencia en las actividades laborales o escolares</li> <li>4. Síntomas molestos</li> </ol>
<p><b>“Moderada-grave”</b> indica que está presente alguna de las siguientes circunstancias:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trastornos del sueño</li> <li>2. Deterioro de las actividades diarias, de ocio y/o deportivas</li> <li>3. Interferencia en las actividades laborales o escolares</li> <li>4. Síntomas molestos</li> </ol>

- Los síntomas causados por alérgenos perennes pueden no presentarse durante todo el año (RA por ácaros del polvo doméstico: algunos pacientes sufren síntomas intermitentes en algunas áreas geográficas donde los niveles de dichos alérgenos son bajos en verano) (24–26).

- Muchos pacientes son sensibles a diferentes alérgenos y están expuestos a ellos casi todo el año. En éstos pacientes, son frecuentes los síntomas perennes pero también experimentan exacerbaciones estacionales cuando se exponen a pólen o a hongos (27–29).
- Los cambios climáticos modifican el tiempo y la duración de la estación polínica, lo cual hace difíciles las predicciones.
- Los pacientes alérgicos que viajan pueden sensibilizarse a nuevos alérgenos en diferentes épocas del año.
- Algunos pacientes alérgicos a pólen también lo son a hongos y es difícil definir claramente la estacionalidad de los síntomas.
- Algunos pacientes sensibilizados a una sola especie de pólen tienen síntomas todo el año (30).
- Debido al “efecto priming” (umbral de respuesta de la mucosa nasal que disminuye a medida que avanza la estación polínica), inducido por bajos niveles de alérgenos del pólen, los síntomas pueden no coincidir con la temporada de polinización (31–33).
- Irritantes inespecíficos, principalmente la contaminación ambiental (partículas diesel), pueden agravar los síntomas en los pacientes que ya los presentan o inducirlos en pacientes asintomáticos con inflamación nasal.

Por lo tanto, en el documento ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) se propuso una nueva subdivisión con los términos de Rinitis Alérgica Intermitente (RAI) y Rinitis Alérgica Persistente (RAP), tal como se detalla en la tabla I. Se demostró que los tipos clásicos de Rinitis estacional y perenne no se pueden utilizar de forma intercambiable con los conceptos de RAI y RAP, ya que no representan el mismo perfil de la enfermedad. (5,34,35). Algunos estudios indican que el 50% de los pacientes con rinitis estacional tienen síntomas persistentes y un 50% de los sujetos con rinitis perenne presentan clínica intermitente (36).

Los términos intermitente/persistente han sido ampliamente aceptados y validados en diferentes estudios (27,37), pero existen menos trabajos que validen la clasificación de gravedad de la guía ARIA y, así, se han sugerido diferentes modificaciones sobre la gradación de la intensidad de los síntomas.

En 2006 Bousquet y cols. (38) proponen reemplazar el término “moderado/grave” por el uso exclusivo de “grave”, basándose en que no se aprecian grandes diferencias en la valoración de la calidad de vida ni en el manejo clínico entre los pacientes de este grupo. De esta forma se clasificarían como rinitis graves aquellas que produzcan algún deterioro en la vida diaria del paciente y como rinitis leves las que no la alteren.

De forma alternativa, otros autores consideran que, debido precisamente a la gran prevalencia del grupo “moderado/grave”, se están agrupando rinitis muy heterogéneas, de forma similar a lo que ocurre en el asma y en la EPOC y, por lo tanto, recomiendan diferenciar entre rinitis moderada y grave (39). La primera propuesta a este respecto la realizan Van Hoecke y cols. (34) y consiste en una nueva definición de la rinitis moderada/grave, eliminando el punto de síntomas molestos y combinando los otros tres restantes en dos únicas cuestiones: deterioro del sueño, por un lado, y alteraciones en las actividades diarias privadas (ocio y actividades profesionales), por el otro. En este modelo, la gravedad de la rinitis alérgica se clasifica, por tanto, en tres niveles: leve (para pacientes que responden de forma negativa a ambas preguntas), moderada (si responden afirmativamente a alguna de ellas) y grave (si responden de forma positiva a las dos preguntas). En su estudio y, de acuerdo a sus criterios, encontraron un 20,5% de pacientes con enfermedad leve, 45,9% con enfermedad moderada y 33,6% con enfermedad grave.

Una propuesta más consolidada es la de Valero y cols. (40), que diferencian entre rinitis moderada (de 1 a 3 parámetros afectados) y grave (los 4 parámetros alterados). Esta modificación ha sido posteriormente validada en adultos (41) y en población pediátrica (42).

La revisión del 2010 de ARIA (43) utiliza en su desarrollo la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que clasifica el nivel de evidencia en cuatro categorías (alta, moderada, baja y muy baja) (44,45). De esta forma elabora una serie de recomendaciones prácticas para el manejo de la rinitis alérgica que mejora la utilidad de la guía ARIA.

Una nueva clasificación de la rinitis alérgica basada en ciertas diferencias patogénicas y diagnósticas permite diferenciar a la rinitis alérgica clásica de la rinitis alérgica local. Se considera que entre el 47 y 62,5% de los pacientes previamente diagnosticados de rinitis no alérgica o rinitis idiopática presentan una rinitis alérgica local (46). Esta es una entidad emergente a la que

previamente se denominaba *entopia* (4) y se caracteriza por la presencia de síntomas típicos de rinitis alérgica, pero con pruebas cutáneas y determinación de IgE específica negativas, realizándose el diagnóstico mediante provocación nasal específica con el/los antígenos sospechosos (6). Hay pocos estudios epidemiológicos sobre la rinitis alérgica local (7), pero parece configurarse como un tipo de rinitis frecuente, que puede suponer hasta la cuarta parte de las rinitis valoradas en consultas de especialistas. Los síntomas pueden aparecer desde la infancia, son más frecuentes en mujeres jóvenes y suelen manifestarse como rinitis persistentes moderadas/graves. El 37,3% de los pacientes están polisensibilizados, siendo los ácaros el alérgeno más frecuente.

### **3.1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

La rinitis alérgica es un problema de salud mundial y su prevalencia se ha ido incrementando de forma progresiva en los últimos 50 años (47,48), afectando 10-20% de la población mundial (2). Este dato probablemente corresponde a una infraestimación, ya que muchos pacientes no reconocen la rinitis como una enfermedad y, por lo tanto, no se cuantifica de forma adecuada en muchos estudios epidemiológicos.

Los resultados mejoran si los estudios epidemiológicos se basan en un diagnóstico médico con valoración clínica (valores predictivos positivo del 84% y negativo del 74%), si existe confirmación de alergia por pruebas cutáneas (valor predictivo positivo del 48%), o por determinación de IgE específica sérica (valor predictivo positivo del 43,5%) (49). En futuros trabajos la definición de rinitis debería abarcar también pruebas de función nasal y provocación nasal específica.

#### **3.1.2.1. Prevalencia**

La cifra media de prevalencia de la rinitis alérgica estacional obtenida es del 15%, con un rango entre 10,9% y 18,6%, siendo más frecuente en niños que en adultos. Por el contrario, la rinitis perenne es más común en adultos (50). Sin embargo, estos datos proceden de estudios monocéntricos con problemas de diseño y falta de homogeneidad en sus resultados.

Se han desarrollado estudios multicéntricos a nivel nacional y multinacional que han mejorado el conocimiento de la prevalencia de la rinitis y sus posibles factores de riesgo. Los estudios más destacados son:

- Estudio de Alergia Multicéntrico (MAS) (51) .

- Segunda encuesta sobre Examen Nutricional y Salud Nacional (NHANES II) (52).
- Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS) (53).
- Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC I) (54) y su seguimiento (ISAAC II) (55).
- Estudio Suizo sobre la Contaminación Atmosférica y Enfermedades Pulmonares en Adultos (SAPALDIA) (56).
- Estudio Suizo sobre Alergia Infantil y Síntomas Respiratorios en relación a la Contaminación del aire, el Clima y el Polen (SCARPOL) (57).

En estos estudios multicéntricos se ha confirmado que la prevalencia de la rinitis ha aumentado en las últimas tres décadas y afecta en la actualidad hasta a un 40% de la población mundial, con 23-30% de la población afectada en Europa y 12-30% de afectados en los Estados Unidos.

Katellaris y cols. (58) revisaron la prevalencia y la diversidad de la rinitis alérgica en niños y adultos en otras regiones del mundo (África, Asia-Pacífico, Australia, Europa del Este, América Latina y Oriente Medio) y se obtuvieron grandes variaciones interregionales, que oscilaron entre el 2,9% en niños de 10 a 18 años de edad en Turquía a porcentajes del 54,1% en niños de 13-14 años de edad en Nigeria. La alta variabilidad en la prevalencia en estas regiones contrasta con la encontrada en poblaciones occidentales (EE.UU. y Europa) donde la prevalencia de la enfermedad tiende a ser más uniforme.

En el estudio epidemiológico español Alergológica 2005 (59), el 55% de los pacientes atendidos por primera vez fueron diagnosticados de rinitis alérgica; de ellos, el 65% presentaban conjuntivitis y el 37% asma. Otros estudios en población española obtienen un 74% de enfermedad persistente (60) y porcentajes de síntomas moderados/graves que oscilan entre el 67% (61) y el 87% (60).

### **3.1.2.2. Comorbilidad**

En los niños, las enfermedades asociadas más frecuentes son la conjuntivitis (53,6%), el asma (49,5%) y la dermatitis atópica (40%) (62). En adultos, las más frecuentes son el asma, la conjuntivitis, la rinosinusitis crónica, los pólipos nasales, la tos crónica, la laringitis y el reflujo gastroesofágico.

Existe una fuerte asociación entre la rinitis alérgica y el asma en ambas poblaciones de edad: los síntomas nasales están presentes en al menos el 75% de los pacientes con asma, mientras que el 10-40% de los pacientes con rinitis tienen asma (63–65). Existe una relación entre la gravedad y el control de ambas enfermedades, demostrándose que el control del asma es más difícil si está asociado a una rinitis alérgica y parece estar más asociado a rinitis persistente moderada/grave que a los otros tipos de rinitis (27,39,66). Por lo tanto, la rinitis parece configurarse como un factor de riesgo para el desarrollo del asma, tanto en adultos (67) como en niños (68).

### 3.1.2.3. Factores de riesgo

- **La genética y la historia familiar:** Los antecedentes personales y familiares de atopia en los pacientes con rinitis alérgica son frecuentes, indicando la fuerte carga genética de esta enfermedad. Se han identificado algunos polimorfismos genéticos y varios antígenos del sistema HLA en relación con la rinitis alérgica (69), pero los problemas con la definición de los fenotipos estudiados, el pequeño tamaño de las poblaciones y la falta de reproducibilidad de los estudios impiden una generalización de los resultados.
- **Perinatales:** La edad de la madre, los marcadores de crecimiento fetal, la gestación múltiple, el tipo de parto, la prematuridad, el bajo peso al nacer o el retraso de crecimiento no parecen ser factores de riesgo para la rinitis alérgica (70–72). La única variable que parece tener influencia es el mes de nacimiento (73).
- **Infecciones en el período neonatal y la hipótesis de la higiene:** Al parecer las infecciones y el contacto antihigiénico, sobre todo en los primeros años de vida, podrían conferir protección contra el desarrollo de alergia al estimular la inmunidad en dirección a un fenotipo de linfocitos T colaboradores (helper) del tipo 1 (Th1), según lo propuesto por Strachan (74). Se han observado diferencias entre pacientes de zonas rurales y urbanas y que la exposición microbiana y a la endotoxina en el polvo de colchón de niños en entornos rurales en Europa parece tener una relación inversa con la aparición de rinitis (75).



- **Grupos étnicos:** Pocos estudios han analizado el papel del origen étnico en el desarrollo de la rinitis alérgica. En Inglaterra, las personas nativas parecen tener un riesgo menor de desarrollar rinitis alérgica que los originarios de países asiáticos. Los emigrantes de países en desarrollo a países más industrializados parecen tener mayor riesgo de alergia comparado con el de sus países de origen (76), sugiriendo que el estilo de vida y los factores medioambientales son más importantes que el origen étnico como factor de riesgo para la rinitis alérgica.
- **La exposición a alérgenos:** El cambio climático y la intervención humana influyen en los cambios en los antígenos ambientales a los que se exponen los pacientes en las diferentes regiones geográficas, modificándose la alergenicidad de algunos pólenes, el periodo y la duración de la polinización, la concentración del polen y de los hongos. La rinitis ocupacional suele asociarse a sintomatología bronquial, precediéndola con frecuencia.
- **Irritantes:** El aumento de síntomas tras la exposición a gases, vapores y partículas es característico de la rinitis, aumentando los síntomas durante los periodos de contaminación. Los pacientes que viven en zonas congestionadas por tráfico en países industrializados tienen rinitis alérgica con mayor frecuencia y los síntomas son más intensos (77). Los contaminantes atmosféricos emitidos por automóviles pueden incrementar la inflamación nasal, activando de forma preferencial las células Th2, aumentando la respuesta de citocinas y la producción de IgE (78). Las partículas diesel emitidas por la combustión de los gases de los motores pueden actuar como adyuvante de los alérgenos del polen (79).
- **El humo del tabaco:** La exposición durante el periodo perinatal aumenta la sensibilización alérgica en niños durante los tres primeros años de vida. La ausencia de estudios longitudinales hace difícil establecer si el tabaquismo es un factor causal en la rinitis: la exposición al humo del tabaco en el hogar no parece aumentar la sensibilización alérgica ni la rinitis alérgica (80), pero sí parece acompañarse de mayor presencia de rinitis crónica (81).
- **Diferencias socioeconómicas:** Pueden influir en las enfermedades alérgicas, y parece que la rinitis por gramíneas es más frecuente en poblaciones de relativa prosperidad, tanto en países industrializados como en vía de desarrollo (82).

### 3.1.3. ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La función fisiológica nasal más importante es analizar el aire inspirado para detectar los irritantes que puedan dañar la vía respiratoria y acondicionar el aire para que llegue a los pulmones en condiciones óptimas. En la nariz, el aire se filtra, se humedece y se atempera y las respuestas reflejas protegen las vías respiratorias inferiores de irritantes (83). El epitelio nasal juega un papel clave en los mecanismos de reconocimiento alérgico.

El mecanismo etiopatogénico de la rinitis alérgica corresponde a una inflamación de la mucosa nasal IgE mediada producida en respuesta a diversos alérgenos en sujetos previamente sensibilizados. En las reacciones de hipersensibilidad tipo I, inmediata o IgE mediadas, se produce una rápida liberación de mediadores pro-inflamatorios, apareciendo los síntomas a los pocos minutos de la estimulación del mastocito o el basófilo por el alérgeno. Esta fase inmediata puede estar seguida de una reacción de fase tardía, que suele aparecer entre las seis a nueve horas después de la exposición al alérgeno y que se resuelve lentamente. Esta fase tardía se caracteriza por un infiltrado inflamatorio de eosinófilos, basófilos, neutrófilos y linfocitos inducido por mediadores liberados por mastocitos y basófilos.

#### 3.1.3.1. Alérgenos

Los alérgenos inhalados (aeroalérgenos) son aquellos a los que el sujeto se expone de forma natural por vía inhalatoria y, generalmente son los responsables de la rinitis y del asma alérgico. Para que una proteína sea alérgica es necesario que tenga epítomos para células B a los cuales se puedan unir la IgE, y epítomos para células T capaces de inducir una respuesta de linfocitos Th2 (84). La presencia de los epítomos apropiados es una condición necesaria pero no suficiente para convertir una proteína en alérgica. Posiblemente sea muy importante la actividad bioquímica inherente asociada al antígeno.

La inmunogenicidad depende factores como el tamaño molecular, las propiedades bioquímicas del alérgeno, su estabilidad en los tejidos y la cantidad y duración de la exposición, pero también influyen la vía de exposición y los fenómenos inflamatorios que se producen en el tejido expuesto al alérgeno. El concepto de “señal de peligro” hipotetiza que las respuestas inmunes solo se originan si se acompañan de señales de inflamación en el tejido afectado.

<b>Tabla 3. Principales alérgenos implicados en Rinitis Alérgica</b>
<p><b>1. Ácaros (orden <i>Acari</i>, suborden <i>Astigmata</i>)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Familia ACARIDAE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Género ACARUS – Especie A. SIRO</li> <li>• Género TYROPHAGUS – Especie T. PUTRESCENTIAE</li> </ul> </li> <li>- <b>Familia GLYCIPHAGIDAE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Género LEPIDOLYPHUS – Especie L. DESTRUCTOR</li> <li>• Género GLYCIPHAGUS – Especie G. DOMESTICUS</li> <li>• Género GOHIERA – Especie G. FUSCA</li> <li>• Género BLOMIA- Especie B. TROPICALIS</li> </ul> </li> <li>- <b>Familia PYROGLYPHIDAE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Género DERMATOPHAGOIDES – Especies D. PTERONYSSINUS, D. FARINAE, D. MICRO CERAS</li> <li>• Género HIRSTIA - Especie H. DOMICOLA</li> <li>• Género EUROGLYPHUS – Especie E. MAYNEI</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>2. Pólenes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gramíneas</li> <li>- Hierbas de la familia Compositae (artemisa, ambrosía, etc.)</li> <li>- Hierbas de la familia Urticaceae (parietaria judaica)</li> <li>- Hierbas de la familia Amaranthaceae (chenopodium, salsola kali)</li> <li>- Árboles de las familias Oleaceae (olivo, fresno, aligustre), Platanaceae (plátano de sombra), Cupressaceae (ciprés, enebro, tuya, cedro), Pinaceae (pino), Betulaceae (abedul, castaño, aliso) y Fagaceae (haya, roble, encina)</li> </ul>
<p><b>3. Epitelios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gato, perro, caballo, vaca, conejo, hámster, rata, ratón, gerbo, ardilla, etc.</li> </ul>
<p><b>4. Hongos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mohos atmosféricos (Cladosporium, Alternaria, etc.)</li> <li>- Mohos domésticos (Aspergillus, Penicillium)</li> <li>- Levaduras (Candida, Saccharomyces, Pytirosporum, etc.)</li> <li>- Otros: Basidiomicetos, ascomicetos, esporas de hongos superiores.</li> </ul>
<p><b>5. Miscelánea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insectos: Cucarachas (Blatta, Blatella, Periplaneta), etc.</li> <li>- Alérgenos ocupacionales: plantas (Ficus benjamina), Serrín de maderas (samba, caoba, cedro rojo), látex, enzimas (alfa-amilasa), harinas de cereales, otros.</li> </ul>

Los principales alérgenos implicados en la rinitis alérgica incluyen: ácaros del polvo, pólenes, epitelios de animales, hongos y alérgenos profesionales. Los más frecuentemente implicados en nuestro medio son los ácaros del polvo doméstico y los pólenes.

- Ácaros: están presentes en el polvo doméstico, colchones y ropa de cama, pertenecen en su mayoría al suborden Astigmata. Los ácaros piroglífidos, y especialmente el género *Dermatophagoides* son los más importantes en el entorno doméstico.
- Pólenes: El tamaño de los pólenes anemófilos, de 10-100µm, les permite depositarse en la mucosa nasal y conjuntival, liberando posteriormente proteínas alergénicas. Los pólenes alergénicos más importantes en nuestro entorno son las familias de las *Gramíneas*, *Compositae*, *Urticaceae*, *Amaranthaceae* y árboles de las familias *Betulaceae*, *Oleaceae*, *Fagaceae*, *Platanaceae*, *Cupressaceae* y *Pinaceae*. La alergia al polen es más frecuente en las ciudades que en ambientes rurales, posiblemente debido a la contaminación atmosférica. Como ya se ha mencionado, los residuos de combustión de motores diesel pueden modificar las propiedades de las glicoproteínas de los pólenes actuando como adyuvantes de los alérgenos polínicos y estimular el proceso inflamatorio alérgico.

### 3.1.3.2. Papel de la Inmunoglobulina E en la Rinitis Alérgica

Uno de los hallazgos característicos de la respuesta inflamatoria en la rinitis alérgica es la infiltración de la mucosa nasal por células T cooperadoras tipo 2 (Th2), basófilos, células de Langerhans, eosinófilos y mastocitos. Cada una de estas células interviene en los cambios fisiopatológicos característicos de la rinitis. Este proceso inflamatorio es desencadenado por la presentación del alérgeno en un medio adecuado de citoquinas en el microambiente de la mucosa nasal, conduciendo finalmente a la síntesis de IgE específica por las células B. Gell y Coombs clasificaron las reacciones de hipersensibilidad en cuatro tipos:

- Tipo I: Hipersensibilidad inmediata o IgE mediada.
- Tipo II: Hipersensibilidad citotóxica o IgG/IgM mediada.
- Tipo III: Hipersensibilidad inmune, mediada por inmunocomplejos IgG/IgM.
- Tipo IV: Hipersensibilidad retardada, mediada por células T.

### **Receptores de IgE**

Los efectos biológicos de la IgE en la hipersensibilidad inmediata están mediados por su unión al receptor de alta afinidad específico de las cadenas  $\epsilon$  denominado Fc $\epsilon$ RI (85).

Ishizaka y Tomioka (86) fueron los primeros en describir el FcεRI de la IgE en los mastocitos y descubrieron que estas células eran capaces de degranularse tras la estimulación alérgica que se produce tras la unión de la IgE a dicho receptor.

- **Receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI):** La IgE se une a mastocitos y basófilos por el fragmento Fc del FcεRI. Esta molécula está compuesta por cuatro polipéptidos separados en tres subunidades transmembrana diferentes: una cadena α que contiene el sitio de unión a la IgE, y tres cadenas responsables en la activación celular que se produce tras el reconocimiento del antígeno e implicadas en la transducción de señales, que incluye una cadena β que se sitúa sobre la membrana a la que atraviesa cuatro veces y un dímero de cadenas idénticas unidas por un puente disulfuro.

Además de la presencia en mastocitos, también se ha demostrado que se encuentra en células de Langerhans (87), plaquetas (88), eosinófilos activados (89), monocitos y células epiteliales bronquiales procedentes de pacientes asmáticos (90).

Los pacientes con rinitis alérgica y los atópicos en general presentan una expresión incrementada del FcεRI en basófilos, eosinófilos, monocitos células dendríticas (91–95). Posiblemente esto es debido a la presencia de niveles elevados de IgE que han demostrado favorecer la expresión de FcεRI en los mastocitos (96).

Esta elevada expresión de FcεRI en mastocitos de pacientes con rinitis alérgica se ha asociado a una mayor unión de moléculas IgE y a un incremento en la liberación de histamina y citoquinas (97).

- **Receptor de baja afinidad para la IgE (FcεRII, CD23):** Es una proteína relacionada con las lecitinas de los mamíferos de tipo C, cuya afinidad por la IgE es mucho menor que la presentada por el FcεRI. Se han identificado dos isoformas, una se denomina FcεRIIA y es específica de células B; y la otra denominada FcεRIIB o CD23, cuya expresión es inducida en células B, monocitos y eosinófilos en respuesta a la IL-4. Este receptor de baja afinidad para la IgE, está implicado en la captación y presentación antigénica, aumentando la producción de IL-4 o IL-13 (98).

***Citoquinas y otras moléculas que regulan la síntesis de IgE:***

Durante la sensibilización los linfocitos T producen citoquinas que regulan la síntesis de IgE por las células B. Las principales son la IL-4 y la IL-13. Los mastocitos y los basófilos activados también producen IL-4 e IL-13. Estas citoquinas inducen la transcripción del gen de clase épsilon de la región constante de la cadena pesada de la IgE (C $\epsilon$ ). La producción de IgE requiere dos factores de transcripción, NF- $\kappa$ B y STAT-6, que están implicados en la vía de las moléculas co-estimuladoras CD40 y CD40 ligando (CD154). Este último es activado cuando la IL-4 se une a la cadena  $\alpha$  de alta afinidad del receptor IL-4.

***Papel de la IgE en la Rinitis Alérgica:***

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata o IgE mediadas se caracterizan por presentar una fase previa de exposición al alérgeno, en la que este es procesado y presentado por la APC o célula presentadora de antígeno (célula dendrítica, célula de Langerhans) al linfocito T activándolo y favoreciendo su diferenciación hacia linfocito Th2 o cooperador, que sintetiza IL-4 e IL-13 que favorece la diferenciación del linfocito B hacia célula plasmática secretora de IgE específica. Posteriormente tiene lugar la fase de sensibilización del mastocito/basófilo por la IgE, en la que la IgE específica al alérgeno se une a los Fc $\epsilon$ RI de mastocitos y basófilos. La respuesta alérgica se produce en un segundo periodo cuando tiene lugar la re-exposición al alérgeno, ocurriendo la llamada fase de degranulación. En esta fase la interacción del alérgeno con dos o más moléculas de IgE específica fijada a mastocitos y/o basófilos por la cadena  $\alpha$  del receptor de alta afinidad para la IgE (Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ ) provoca el entrecruzamiento de moléculas de Fc $\epsilon$ RI adyacentes, que desencadena una cascada de señales que conduce a la activación celular y liberación de mediadores preformados (histamina) por degranulación, y la síntesis de novo de otros como prostaglandinas y sulfido-péptidos-leucotrienos; responsables de la aparición de los síntomas clínicos de la reacción alérgica, que en caso de la rinitis son prurito nasal, estornudos, rinorrea y obstrucción.

**Respuesta IgE local:**

En 1975 Huggins KG y colaboradores publican la primera evidencia de producción de IgE en la mucosa nasal (99,100). A favor de esta hipótesis se ha observado que algunos pacientes con rinitis alérgica presentan una elevación de los niveles séricos de IgE específica del alérgeno durante la estación polínica (101), y tras la provocación nasal con alérgeno (102). Además, la aplicación nasal de partículas de la combustión diesel induce una producción local de IgE medida en las secreciones nasales (103).

Se han encontrado evidencias más directas de la síntesis local de IgE en la mucosa nasal, por medio del test de provocación nasal con alérgeno en rinitis alérgica se ha evidenciado un incremento en el ARNm para la IL4, C $\epsilon$  y para el promotor de la cadena pesada de la IgE (I $\epsilon$ ), y que al realizar pre-tratamiento con glucocorticoides tópicos nasales se inhibe el incremento de estos transcritores (104). También se ha observado que en pacientes con rinitis alérgica estacional, el cambio de isotipo hacia la clase IgE ocurre dentro de la mucosa nasal, pero no en aquellos pacientes tratados con glucocorticoides tópicos nasales (105). Rondón C. y colaboradores realizaron un estudio en el 2007 en el cual evidenciaron, en un grupo de pacientes con Rinitis no alérgica persistente, un resultado positivo al test de provocación nasal con *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) del 54%, y de éstos, un 22% con niveles detectables de IgE específica nasal a DP (106).

**3.1.3.3 Fases de la respuesta alérgica nasal**

El TPN con alérgeno ha sido una herramienta útil para monitorizar la respuesta alérgica nasal. En varios trabajos se ha estudiado la cinética de los síntomas alérgicos y de la liberación de mediadores inflamatorios realizando lavados nasales secuenciales tras el TPN con alérgeno en pacientes con rinitis alérgica, detectándose respuesta alérgica nasal en fase precoz y fase tardía (Figura 6):

**a) Fase inmediata:**

Se inicia a los pocos minutos de la exposición al alérgeno, alcanza su pico máximo a los 10-15 minutos y desaparece progresivamente en un periodo de 60 minutos. Los síntomas que presenta el paciente son prurito nasal, rinorrea, estornudos y ocasionalmente obstrucción nasal. Durante la fase precoz se produce:

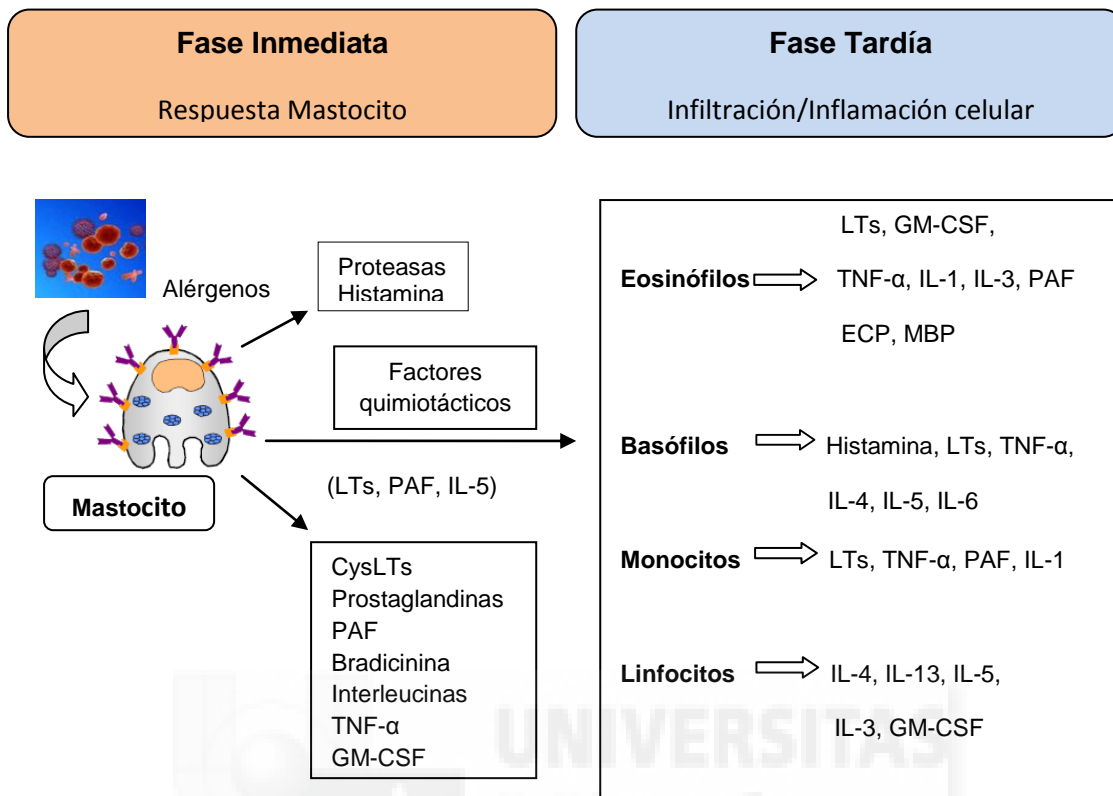
- **Secreción de mediadores vasoactivos:** La activación del mastocito por un mecanismo IgE dependiente ocasiona liberación de histamina, triptasa, PGD<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub> y LTC<sub>4</sub>. La histamina parece desempeñar un papel crucial en la respuesta precoz, ya que la mayoría de los síntomas pueden ser inducidos por test de provocación con histamina. Los estornudos y la rinorrea alcanzan su pico máximo en los primeros 2 minutos, de forma paralela a la liberación de histamina. Los cys-LT y la PGD<sub>2</sub> producen un aumento en la permeabilidad vascular y de la secreción glandular mediante estimulación de fibras nerviosas parasimpáticas.
- **Exudación plasmática:** La vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular ocasiona hipersecreción y congestión nasal. El exudado nasal está compuesto por quininas, mediadores, albúmina, inmunoglobulinas, histamina, mediadores pro-inflamatorios y proteínas activadas del complemento.
- **Activación de células epiteliales:** Demostrado por un aumento de la expresión de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1, del inglés "*intra-cellular adhesion molecule 1*").
- **Neuropéptidos:** La histamina activa las terminaciones nerviosas de las fuertes uniones epiteliales produciendo prurito nasal y estornudos. La secreción glandular se estimula directamente por agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos y colinérgicos.
- **Secreción de factores quimiotácticos:** Los mastocitos y células epiteliales liberan factores quimiotácticos (citoquinas y mediadores) y factor activador de plaquetas o PAF (Platelet activating factor) que desencadenan una cascada inflamatoria.

#### b) Fase tardía:

Se inicia a las 3-6 horas de la administración controlada del alérgeno, alcanza su pico máximo a las 6-8 horas, remitiendo generalmente dentro de las 12-24 horas tras la provocación. Se han observado respuestas duales (fase precoz y tardía) en el 40-50% de los pacientes (107).

Clínicamente se manifiesta por obstrucción nasal, y en menor grado rinorrea y estornudos. Durante esta fase se produce:





**Figura 6. Fases de la respuesta alérgica nasal tras el TPN**  
**Células y mediadores inflamatorios**

- **Activación celular y secreción de mediadores pro-inflamatorios:** Se produce un reclutamiento e infiltración de células inflamatorias en la mucosa nasal debido a la acción de citoquinas y quimioquinas liberadas durante la fase inmediata, fundamentalmente por mastocitos y basófilos. Estas células pueden ser eosinófilos, linfocitos T CD4+ activados, portadores del receptor de IL-2, CD25, basófilos y neutrófilos que liberan diferentes proteínas: proteína catiónica del eosinófilo (ECP: "eosinophil cationic protein"), proteína mayor básica (MBP: "major basic protein"), leucotrienos, citoquinas, histamina, prostaglandinas, y otros mediadores.

Los eosinófilos juegan un importante papel en la fase tardía, liberando grandes cantidades de LTC<sub>4</sub>, el cual produce una obstrucción nasal más potente que la histamina. Además las ECP y MBP presentes en la mucosa y secreciones nasales de los pacientes con rinitis alérgica inducen la degranulación de otras células inflamatorias y lesionan a las células epiteliales.

El número de basófilos está elevado en el lavado nasal obtenido 24 horas tras el TPN. De forma similar al mastocito, el basófilo al captar al alérgeno mediante el complejo IgE/FcεRI, y activarse libera histamina. Debido a que el nivel de histamina, pero no el de triptasa ni PGD<sub>2</sub>, se encuentra elevado durante la fase tardía de la respuesta alérgica, se considera que ésta liberación de mediadores se debe a una activación del basófilo y no a una secundaria activación del mastocito.

Algunos de los mediadores detectados en el lavado nasal son histamina, cys-LT, proteínas del eosinófilo, quininas y PGD<sub>2</sub> (108,109).

- **Actuación de citoquinas y quimioquinas:** Las citoquinas son fundamentales en el reclutamiento, activación y perpetuación del infiltrado celular inflamatorio. Durante la fase tardía se liberan sustancias quimiotácticas del eosinófilo (IL-5, factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), eotaxina, RANTES (Quimiocina C-C, que promueve la quimiotaxis de células T memoria)) y de neutrófilos (IL-8). Se ha observado una estrecha relación entre expresión de ARNm de citoquinas tipo Th2 y número de eosinófilos activados (EG<sub>2</sub><sup>+</sup>) que demuestra la importancia e interdependencia del linfocito y el eosinófilo en las respuestas nasales tardías. También se ha demostrado un aumento local de ARNm de IL-4, IL-10 e IL-13, que podría justificar la producción local de IgE.

Dependiendo del tipo de señal implicada, los linfocitos inmaduros Th0 pueden diferenciarse en Th1 o Th2, ambos con dos patrones diferenciados de producción de citoquinas. Los Th1:interferón  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) e IL-12, y los Th2: IL-4, IL-5 e IL-13.

Inicialmente se pensó que la IL-4 era el factor clave para la síntesis de IgE, ya que su presencia induce la diferenciación de los linfocitos TH0 a Th2. Actualmente su presencia se considera necesaria pero no suficiente, necesitándose, además, otros estímulos como la IL-13 o el contacto directo entre célula T y B. La principal fuente de IL-4 son los linfocitos Th2, aunque los mastocitos y basófilos activados también son capaces de producirla.

La IL-4 almacenada en los gránulos de los mastocitos ejerce diversas funciones (110):

- Favorece el cambio de las células B a favor de la producción del isotipo de cadena pesada de la IgE.
  - Actúa como factor de crecimiento y maduración de linfocitos T, fundamentalmente de la subpoblación Th2.
  - Aumenta la expresión de las moléculas de adhesión, fundamentalmente de la molécula de adhesión del endotelio vascular VCAM-1; por tanto, induce reacciones inflamatorias ricas en monocitos y eosinófilos.
  - Aumenta la expresión del FcεRI en las células presentadoras de antígeno.
  - Es un factor de crecimiento para los mastocitos, actuando sinérgicamente con IL-3.
- **Reclutamiento de células inflamatorias y moléculas de adhesión:** El aumento de expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales favorece el paso de células sanguíneas a través del endotelio vascular hacia la mucosa nasal.
- **Supervivencia de las células inflamatorias:** Este suceso en la zona de reacción alérgica depende de los fenómenos de muerte celular que se produzcan durante la evolución de la inflamación en las vías respiratorias o por apoptosis (muerte celular programada) destinada a la eliminación de células dañadas o superfluas.

### 3.1.3.4. Cambios inflamatorios en la rinitis alérgica

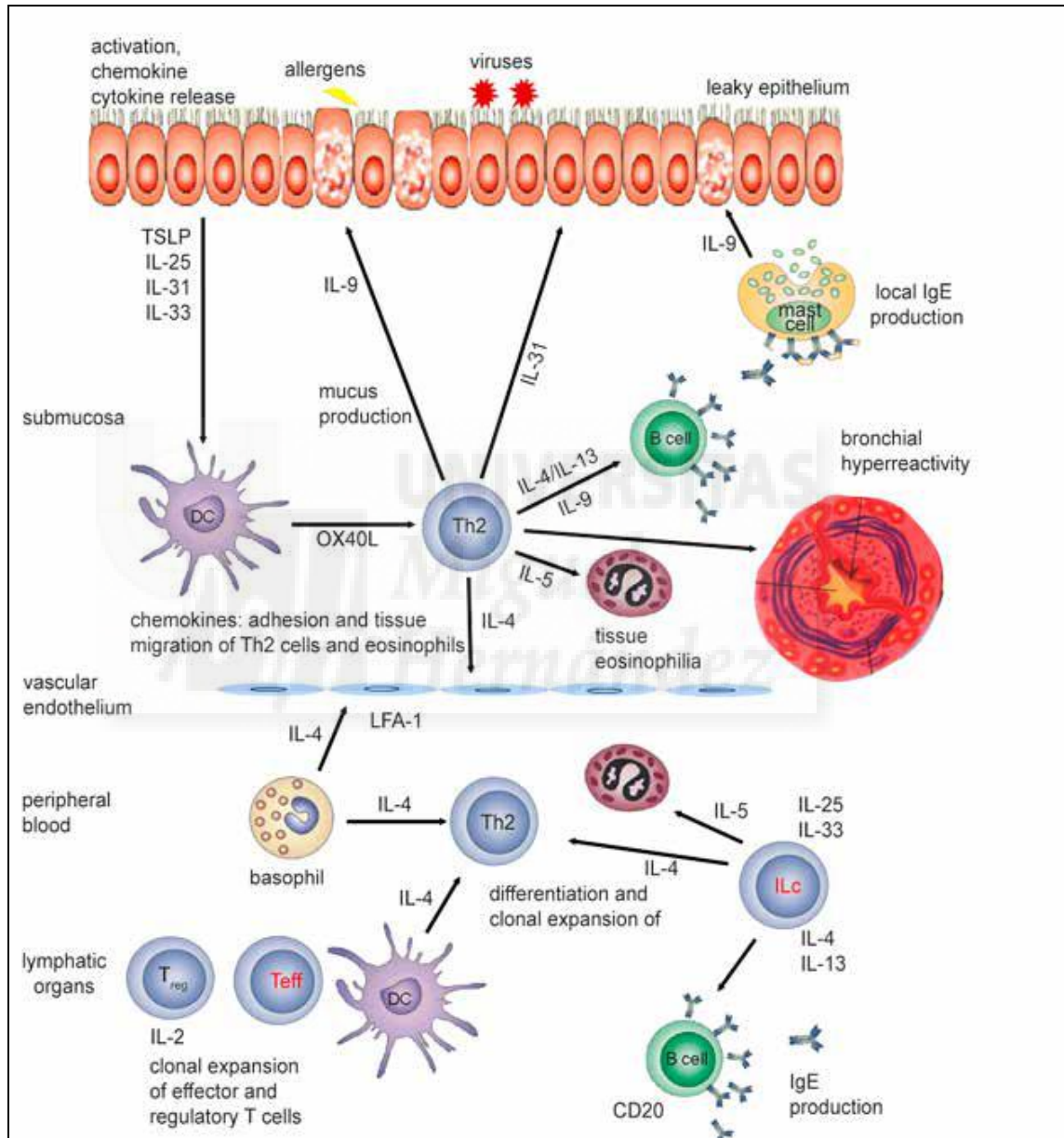


Figura 7 . Mecanismos patogénicos en la inflamación alérgica

Global Atlas of Allergy, EAACI, 2014

## - Células inflamatorias

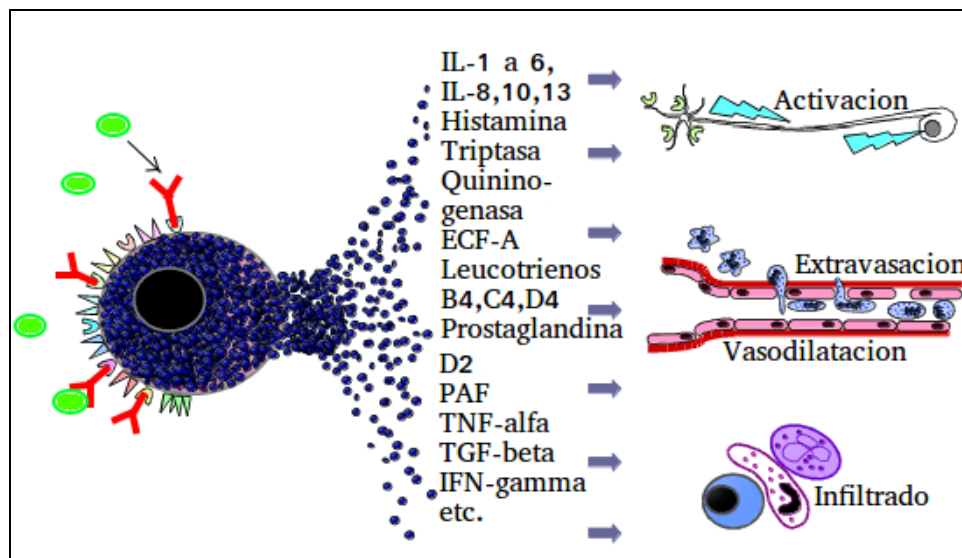
### a) Mastocitos

Son las células más importantes en la patogenia de la rinitis alérgica ya que además de ser las principales células efectoras, mantienen la inflamación, inducen la síntesis de IgE y su participación parece ser también muy importante en la fase de sensibilización, ya que proporcionan la IL-4 necesaria para que los linfocitos Th0 se diferencien en Th2 y para que en los linfocitos B, productores de inmunoglobulinas, se produzca el cambio al isotipo de IgE (111).

Este grupo heterogéneo de células participa en procesos como las reacciones alérgicas, la infestación parasitaria, la inflamación, la reestructuración tisular y la angiogénesis. Su origen es hematopoyético y emigran a los tejidos como precursores inmaduros, en donde se diferencian bajo la influencia de factores microambientales, adquiriendo sus gránulos característicos y el receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI), lo que permite su identificación. En los gránulos de los mastocitos se almacenan mediadores formados previamente como histamina, triptasa, quimasa y citocinas como IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, TNF-α, etc.

El fenotipo de mastocitos M<sub>T</sub> contienen solo triptasa y los M<sub>TC</sub>, triptasa, quimasa, carboxipeptidasa y catepsina G. Difieren también en el perfil de proteínas que producen, y la IL-5, que es fundamental para la maduración, activación y supervivencia de los eosinófilos, parece estar restringida a los mastocitos M<sub>T</sub>, población que se encuentra regulada por los linfocitos T. En los mastocitos de la mucosa respiratoria, la IL-6 también está restringida a los mastocitos M<sub>T</sub>.

Los mastocitos son células residentes en la vía respiratoria y en condiciones normales se encuentran localizados en la submucosa, donde se han identificado los dos fenotipos. En los sujetos con rinitis alérgica perenne o estacional los mastocitos M<sub>T</sub> infiltran el epitelio durante el periodo de exposición natural a alérgeno y muestran signos de activación (112). Los mastocitos activados liberan los productos contenidos en sus gránulos (Fig. 8) y también sintetizan, a partir de los fosfolípidos de la membrana, leucotrienos y prostaglandinas, principalmente PGD<sub>2</sub>; los cuales pueden detectarse en la secreción nasal.



**Figura 8. Degranulación del mastocito.**

Los mastocitos pueden contribuir a la cronicidad de la inflamación en los sujetos con rinitis alérgica perenne. Por una parte, constituyen una fuente importante de citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF $\alpha$ ) (92,97) que atraen y activan otras células, como los eosinófilos, linfocitos y basófilos, que participan en la *fase tardía*; por otro lado, inducen la síntesis de IgE por las células B en respuesta a la estimulación con el antígeno específico, ya que, además de proporcionar la citocinas necesarias (IL-4 e IL-13), generan la “segunda señal” estimuladora al expresar CD40L en su membrana. Esto apoya un papel nuevo y crítico de los mastocitos perpetuando la inflamación crónica alérgica por amplificación y mantenimiento de la síntesis de IgE a nivel local.

#### **b) Células epiteliales**

Diversos estudios han demostrado que tienen un papel inmunomodulador a través de la liberación de eicosanoides, endopeptidasas, citocinas y quimiocinas: IL-6, IL-8, GM-CSF, SCF (importante factor de crecimiento de los mastocitos), TGF- $\beta$  (factor quimiotáctico para los mastocitos), eotaxina y CCL5 (factores quimiotácticos para los eosinófilos) (113). También producen citocinas que favorecen la inflamación alérgica Th2 como TSLP, IL-25 e IL-33.

En los pacientes con rinitis alérgica las células epiteliales nasales expresan y liberan metaloproteasas y metaloproteinasas MMP-2, MMP-9 y MMP-13. Estas moléculas se detectan a los 30 minutos tras la provocación nasal, sugiriendo que podrían ser cruciales en la fase precoz de la reacción alérgica.

A las 12 horas tras la provocación nasal, la expresión de MMP-13 se mantiene elevada, con una buena correlación entre el número de células que expresan MMP-13 y el número de eosinófilos, por lo que esta molécula podría participar en la fase tardía facilitando el reclutamiento/migración de los eosinófilos hacia la mucosa nasal (114).

### **c) Células endoteliales**

Tras su activación expresan moléculas de adhesión que permiten la atracción al foco de otras células, fundamentalmente eosinófilos a través de la molécula VCAM-1. En sujetos con rinitis alérgica existe un aumento de la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y eosinófilos. Además, son una fuente importante de citocinas y quimiocinas, como eotaxina y CCL5.

### **d) Basófilos**

Tienen receptores de alta afinidad para la IgE y sus gránulos citoplasmáticos contienen histamina como los mastocitos, pero pertenecen a un linaje hematopoyético distinto. Son escasas en la mucosa nasal normal pero, en los sujetos con rinitis alérgica, infiltran la mucosa tras la exposición natural al alérgeno. Tras la provocación nasal, pueden detectarse a los 60 minutos en el epitelio y en la lámina propia y persisten hasta una semana. Pueden detectarse en el lavado nasal.

Estas células pueden activarse por un mecanismo inmunológico (expresan FcεRI y FcεRII para la IgE) y por otros estímulos, como las anafilotoxinas (C5a y C3a), el péptido bacteriano f-met-leu-phe, el PAF. La proteína básica principal del eosinófilo (MBP), diversas citocinas y algunos fármacos. Son más “susceptibles” que los mastocitos a esta activación no inmunológica.

Tras la activación, los basófilos liberan histamina contenida en sus gránulos de manera inmediata, pero también metabolizan rápidamente el ácido araquidónico y generan LTC<sub>4</sub> en cantidad similar a los mastocitos, liberándolo a una velocidad ligeramente inferior a la histamina, contribuyendo así a los síntomas agudos de la reacción alérgica. A diferencia de los mastocitos, no sintetizan PGD<sub>2</sub>. Liberan grandes cantidades de IL-4 e IL-13, más tarde que la histamina por lo que participan en la fase tardía de la reacción alérgica.

El papel de los basófilos en pacientes con rinitis alérgica aún no está claro, se ha propuesto que puedan jugar un papel en la respuesta local de tipo IgE frente a alérgenos en ausencia de respuesta sistémica de tipo IgE (115).

#### **e) Eosinófilos**

En los sujetos con rinitis alérgica, tras la exposición al alérgeno se detectan células progenitoras de los eosinófilos en la mucosa nasal que completan su maduración a nivel local, infiltran la submucosa y el epitelio y se detectan en secreción nasal. Se ha observado que, en comparación con sujetos con rinitis alérgica intermitente, en la mucosa de individuos con rinitis alérgica persistente hay, de forma estadísticamente significativa, una mayor presencia de eosinófilos y mastocitos, así como de mediadores inflamatorios de tipo Th2.

Los eosinófilos de los pacientes con rinitis alérgica están activados, lo que provoca cambios en su morfología y función. La liberación del contenido de sus gránulos puede realizarse paulatinamente por exocitosis o de forma brusca por citolisis provocando liberación de grandes cantidades de proteínas citotóxicas contenidas en los gránulos como MBP, peroxidasa del eosinófilo, proteína catiónica del eosinófilo (ECP) y neurotoxina derivada del eosinófilo, que pueden dañar las células epiteliales nasales. Tras la provocación nasal con alérgeno se observa un aumento de la ECP en la mucosa y en el lavado nasal.

Los eosinófilos desempeñan un papel importante en la respuesta tardía y en la inflamación crónica.

#### **f) Linfocitos**

Regulan y controlan la respuesta inmunológica. En los sujetos con rinitis alérgica persistente se observa un aumento de los linfocitos CD4+ e, incluso, de linfocitos B, que muestran signos de activación (CD25+), asociado a un incremento de las citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13). Estas citocinas se detectan en la mucosa nasal, tanto en la rinitis perenne como en la estacional.

Los linfocitos T reguladores (Treg) son una subclase de células CD4+ CD25+ que suprimen la función de otros linfocitos a través de la producción de IL-10 y TGF- $\beta$ . Su número aumenta tras la inmunoterapia, sugiriendo que están implicadas en los mecanismos de tolerancia regulando a la baja las respuestas Th2 (116).



### - **Mediadores de la Inflamación**

La mayoría son sintetizados por diferentes células y sus acciones sobre los vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y glándulas de la mucosa nasal van a dar lugar a las manifestaciones clínicas. Un mediador, como la histamina, puede ocasionar todos los síntomas. Y un síntoma puede ser provocado por diferentes mediadores y por distintos mecanismos, por ejemplo, la obstrucción nasal es la consecuencia de la vasodilatación, la exudación del plasma y el edema. La vasodilatación puede producirse por la acción directa de los mediadores (histamina, PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTR<sub>4</sub>, cininas) sobre los vasos sanguíneos a través de receptores específicos. O bien estos mediadores pueden estimular la liberación de Neuropeptidos por las fibras nerviosas sensitivas, que actuarán directamente sobre los vasos o por un reflejo axónico estimularán el parasimpático o inhibirán el tono simpático.

Tras la provocación nasal con alérgeno, la concentración de histamina, triptasa y leucotrienos aumenta rápidamente en el lavado nasal, siendo máxima al cabo de 1, 5 y 10 minutos, respectivamente, retornando al nivel basal a los 30 minutos. El picor y los estornudos comienzan en unos segundos y persisten 5 minutos; la rinorrea y la obstrucción comienzan unos minutos después de la provocación y pueden mantenerse durante 1 hora. También se incrementa la concentración de PGD<sub>2</sub>.

#### **a) Histamina**

Está presente en los gránulos de mastocitos y basófilos en cantidades equiparables. Tras su liberación es rápidamente metabolizada e la circulación, en 1 o 2 minutos, por la histamina-N-metiltransferasa (70%) y la diamino-oxidasa (histaminasa) (30%). Su medición en plasma es muy difícil dado su rápido metabolismo, pero, en cambio, pueden determinarse fácilmente los niveles de sus metabolitos en orina. La provocación nasal con histamina reproduce todos los síntomas de la rinitis alérgica: prurito, estornudos, rinorrea y congestión nasal. Ejerce sus acciones a través de receptores específicos, de los que se han descrito cuatro tipos (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> y H<sub>4</sub>), aunque la mayoría de los efectos de la histamina están mediados por el receptor H<sub>1</sub>. La acción de la histamina sobre las terminaciones nerviosas sensoriales produce prurito y estornudos, ocasiona vasodilatación, extravasación de plasma y aumento de la secreción glandular por acción directa o a través de un mecanismo reflejo indirecto.

Los antihistamínicos H1 bloquean todos los efectos de la histamina excepto la obstrucción, posiblemente porque parte de estos efectos estén mediados a través de otro tipo de receptor, como el receptor H<sub>3</sub>, presente en las terminaciones nerviosas.

Además, la histamina ejerce efectos estimuladores e inhibidores sobre las células inmunes: aumenta la presentación del antígeno por parte de las células dendríticas; suprime la expresión de TNF $\alpha$  e IL-12 y aumenta la de IL-10 en monocitos y células dendríticas; regula el equilibrio entre células Th1, Th2 y Treg; y tiene una actividad quimiotáctica para células T y eosinófilos.

### **b) Triptasa**

Es una serina-endoproteasa presente en los gránulos secretorios de todos los mastocitos, donde está almacenada y es liberada tras su activación en forma de tetrámero enzimáticamente activo. Aunque se libera junto con la histamina tras la activación de los mastocitos, su aparición en la circulación es más tardía, presumiblemente porque difunde más lentamente desde los tejidos.

Existen dos isoenzimas de la triptasa, la alfa y la beta triptasa. La  $\beta$ -triptasa parece constituir, esencialmente, toda la triptasa activa; se almacena en los gránulos secretorios de los mastocitos hasta que la célula se desgranula, por lo que su presencia en suero indica activación celular (117). La  $\alpha$ -triptasa es inactiva y es segregada por los mastocitos en condiciones basales. Es la forma predominante en el suero o en el plasma en condiciones normales (que no implican activación celular). Puede detectarse en todos los sujetos y está elevada de forma significativa, con respecto a los individuos sanos, en pacientes con mastocitosis sistémica durante los periodos asintomáticos (en ausencia de brotes agudos).

La triptasa activa las células epiteliales, induce la desgranulación de los mastocitos y de los eosinófilos y degrada algunos Neuropeptidos, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

### **c) Metabolitos del ácido araquidónico**

Estos mediadores son de origen celular muy diverso y ejercen sus efectos a través de receptores específicos localizados en células endoteliales y células

inflamatorias. Inducen vasodilatación y extravasación de plasma, lo que provoca, fundamentalmente, obstrucción nasal.

- **Prostaglandina D2 (PGD2):** principal mediador generado por la vía de la ciclooxigenasa, tras la activación inmunológica de los mastocitos. Es degradada rápidamente a  $9\alpha,11\beta$ -PGF2 (ambos con potente acción broncoconstrictora). Se metaboliza rápidamente tras su liberación, que se produce entre 5 y 30 minutos después de la activación del mastocito. En la mucosa nasal produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y es quimiotáctica para los neutrófilos, eosinófilos, basófilos y linfocitos Th2.
- **Leucotrienos:** el LTC4 es un mediador lipídico producido por la vía de la lipooxigenasa tras la activación de mastocitos, basófilos y eosinófilos. En el medio extracelular se metaboliza de forma rápida a LTD4 activo y, después, a LTE4 inactivo. Producen vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, secreción de moco, broncoconstricción y reclutamiento de eosinófilos. El LTB4 es un potente factor quimiotáctico para los neutrófilos y células efectoras T.

#### 3.1.4. DIAGNÓSTICO

La diferenciación entre Rinitis Alérgica (RA) y Rinitis No Alérgica (RNA) se ha realizado clásicamente por medio de la historia clínica, la respuesta a las pruebas cutáneas por prick test y los niveles de IgE específica sérica a aeroalérgenos.

La **anamnesis** es fundamental para el diagnóstico de RA, la cual debe incluir antecedentes personales y familiares de atopia, características de los síntomas (tipo, duración, intensidad, horario), enfermedades asociadas (fundamentalmente, conjuntivitis, dermatitis atópica y asma), factores desencadenantes (estacionalidad, exposición a animales factores ocupacionales, irritantes inespecíficos, segunda vivienda, actividades de ocio, fármacos, etc), respuesta al tratamiento administrado y aparición de posibles complicaciones.

La **exploración física** debe incluir la inspección y palpación de la anatomía nasal y senos paranasales seguidas de una rinoscopia anterior o de una endoscopia nasal con el objeto de detectar anomalías o malformaciones congénitas, rinosinusitis y desviaciones del tabique, entre otras. Si la obstrucción nasal es intensa se puede observar que el paciente mantiene siempre la boca abierta. Debido al prurito nasal, se tiende a frotar la nariz en sentido ascendente con un gesto llamado saludo alérgico, lo que, con frecuencia, da lugar a un pliegue transversal en el tercio inferior de la nariz.

En pacientes con rinitis persistente y en formas moderadas o graves debería realizarse siempre una auscultación pulmonar.

Puesto que el mecanismo patogénico de la RA es una reacción de hipersensibilidad inmediata, es imprescindible para establecer su diagnóstico poner en evidencia la presencia de IgE específica, libre o fijada a células, mediante técnicas *in vitro* e *in vivo*.

Las **pruebas cutáneas** son el instrumento fundamental para demostrar una reacción alérgica mediada por IgE. Si se realizan adecuadamente, aportan evidencias que permiten confirmar el diagnóstico de una alergia específica, estas pruebas deben realizarse por profesionales entrenados tanto en la técnica como en la interpretación. La prueba intraepidérmica (prick) es el método de referencia por su relativa sencillez técnica, comodidad para el paciente y su alta correlación con los síntomas y las pruebas de provocación. Una prueba cutánea positiva, por sí sola, únicamente indica la sensibilización frente a un alérgeno y no, necesariamente, relevancia clínica. Por tanto, es importante correlacionar la historia clínica, los síntomas y los hallazgos de la exploración física con los resultados.

Las **pruebas diagnósticas *in vitro*** de mayor utilidad son las basadas en la determinación de la IgE. La determinación de la **IgE sérica total** se lleva a cabo por diversos métodos de inmunoanálisis, actualmente la mayoría de laboratorios utilizan el enzoinmunoanálisis ya que, en la práctica, es igual de eficaz con la ventaja de no precisar isótopos como en las técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) usadas anteriormente. En la actualidad se emplean métodos automatizados, como el UniCap® de PHADIA.

El interés de la cuantificación de los niveles de IgE sérica total en la rinitis alérgica es escaso. Se calcula que el 20-30% de pacientes, como mínimo, presentan cifras dentro del rango de la normalidad, se puede encontrar elevada también en pacientes con rinitis no alérgica. Las cifras suelen ser superiores en aquellos pacientes que asocian asma. Por lo tanto, los niveles de IgE total tienen muy poca especificidad y escasa utilidad en el estudio de la rinitis alérgica.

La determinación de **IgE sérica específica** es de mayor utilidad que la IgE total. Correlaciona bien con el resultado de las pruebas cutáneas si se utilizan extractos alérgicos estandarizados pero, en general, su sensibilidad es menor y, ocasionalmente, pueden encontrarse tanto falsos positivos como falsos negativos. El primer método empleado para su determinación fue el RAST (*Radio-allergo-sorbent test*) del laboratorio Pharmacia. Actualmente existen otros muchos aunque, en nuestro medio, quizás el más utilizado es el CAP, una modificación del RAST que le aventaja en sensibilidad, manteniendo una adecuada especificidad. En los últimos años se dispone de la determinación de alérgenos recombinantes para el diagnóstico por componentes y aplicación de los sistemas de micromatrices para su determinación (ISAC®, Phadia), que aportan un diagnóstico más específico y dirigido a la hora de valorar un tratamiento específico, como la inmunoterapia, además de ser muy relevantes en otras patologías alérgicas.

Actualmente la diferenciación entre RA y RNA representa un reto diagnóstico, debido a que una proporción de pacientes con síntomas sugestivos de rinitis alérgica, tienen pruebas cutáneas (PC) e IgE específica (sIgE) sérica negativas. Por lo tanto, es importante plantearse los siguientes interrogantes:

- ¿La ausencia de atopía sistémica (PC e sIgE sérica negativas) aporta un diagnóstico preciso de rinitis no alérgica?
- ¿Es preciso evaluar la respuesta alérgica en el órgano diana?

La no detección de atopía sistémica o su verdadera ausencia pueden ser explicadas por los siguientes motivos:

- Resultado falso negativo en pruebas alérgicas convencionales debido a una calidad inadecuada de los extractos de aeroalérgenos usados en las pruebas cutáneas, baja sensibilidad de los métodos de detección de IgE o existencia de RA por un alérgeno no testado/identificado.
- Respuesta alérgica local en la mucosa nasal en ausencia de atopía sistémica.

### 3.1.5. TRATAMIENTO

El tratamiento de la rinitis alérgica consiste en la evitación y las medidas de reducción de los alérgenos, el tratamiento farmacológico, la inmunoterapia y la educación del paciente.

Los cuatro desencadenantes más importantes de la rinitis alérgica en nuestro medio son los ácaros del polvo doméstico, los epitelios de animales, los pólenes y las esporas de hongos, por lo que **evitar y/o reducir la exposición** a dichos **alérgenos** es muy importante. La clave del éxito está en reducir los niveles de alérgeno a la mínima expresión, especialmente en el caso de los alérgenos de interior. Sin embargo, en muchas ocasiones estas medidas no son suficientes y hay que tener en cuenta que un importante porcentaje de pacientes se encuentra sensibilizado a más de un alérgeno.

El documento de consenso ARIA ha realizado revisiones del **tratamiento farmacológico** de la RA en sucesivas actualizaciones. La elección del tratamiento farmacológico debe ser individualizada. En la actualidad se dispone de tratamientos eficaces, tanto por vía oral como por vía tópica nasal. Esta última opción tiene la ventaja de proporcionar concentraciones altas del fármaco directamente sobre la mucosa nasal con un inicio de acción más rápido que la vía oral.

Los Antihistamínicos son los más utilizados y están disponibles por vía oral, tópica y conjuntival, resultan especialmente eficaces en el control de los estornudos, la rinorrea y el prurito nasal, mejorando los síntomas oculares y el prurito palatino. Sin embargo, su efecto sobre la obstrucción nasal es limitado. La diferencia principal entre los antihistamínicos clásicos (difenhidramina, hidroxicina, clorfeniramina) y los de segunda generación (desloratadina, levocetirizina, fexofenadina, mizolastina, ebastina, bilastina), recae en la mayor especificidad de los últimos por los receptores H1, teniendo mayor eficacia con menores efectos adversos. Los antihistamínicos tópicos pueden ser administrados de manera pautada o a demanda, su eficacia y buena tolerancia les confiere la indicación principalmente en pacientes con rinitis alérgica leve intermitente.

Se considera que los glucocorticoides son las sustancias antiinflamatorias más potentes, siendo los corticoides intranasales (CIN) los fármacos más eficaces y potentes para el tratamiento del conjunto de síntomas de la rinitis alérgica. Son el tratamiento de elección de la rinitis alérgica persistente moderada-grave.

Los CIN disponibles actualmente son dipropionato de beclometasona, triamcinolona, budesonida, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona y ciclesonida. Mejoran todos los síntomas nasales, especialmente la obstrucción nasal, además, actúan a nivel ocular mediante el control del reflejo nasooocular. También han demostrado eficacia en RNA con o sin eosinofilia y rinitis idiopática. La combinación de CIN con antihistamínico H1 tópico ha demostrado eficacia en pacientes con rinitis moderada-grave mal controlados con los tratamientos habituales, asociándose a mayor rapidez de acción y completa mejoría de la totalidad de los síntomas de rinitis incluyendo los oculares, siendo superior su eficacia a la conseguida por cada fármaco por separado. La utilización de corticoides sistémicos por vía oral en ciclos cortos queda limitada a rinitis con síntomas graves y ausencia de control con el resto de tratamientos.

Las cromonas (cromoglicato disódico en presentación nasal y ocular y el nedocromil sódico tópico ocular) disminuyen la liberación de mediadores de la inflamación alérgica, obtienen un efecto moderado en la prevención y el tratamiento de la obstrucción nasal, siendo menor en el resto de síntomas de rinitis. Han demostrado su eficacia en rinitis alérgica intermitente leve en adultos y niños, son especialmente útiles en embarazadas y pacientes que no toleren CIN ni antihistamínicos orales. Son muy poco utilizados actualmente debido a su menor eficacia y vida media corta, que hacen necesaria su administración cada 6 a 8 horas.

Los descongestionantes son fármacos utilizados con frecuencia por parte del propio paciente sin indicación médica. Son agonistas alfa-adrenérgicos que provocan vasoconstricción en la mucosa nasal con un rápido alivio de la obstrucción, tanto en la rinitis alérgica como en la no alérgica, aunque no mejoran el resto de síntomas. Los descongestionantes tópicos (oximetazolina, xilometazolina, nafazolina, fenilefrina) tienen un alto riesgo de inducir rinitis medicamentosa por su uso frecuente y prolongado, por lo que se recomienda no superar períodos de 5 días consecutivos de tratamiento.

El único fármaco anticolinérgico actualmente indicado para el tratamiento de la rinitis es el bromuro de ipratropio, provoca una disminución de la vasodilatación y de la secreción mucosa, produciendo un alivio sintomático en el control de la rinorrea y los estornudos, sin efecto demostrado en la congestión ni prurito nasal.

Los antagonistas de los leucotrienos (montelukast) han demostrado eficacia moderada, tienen un buen perfil de seguridad y tolerancia, pero su coste limita su utilización en rinitis. Se recomiendan en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, tanto en adultos como en niños y en rinitis alérgica persistentes en población pediátrica, siempre que ésta se asocie a asma. Puede ser útil en pacientes con mala tolerancia a sprays nasales, utilizados solos o en combinación con un antiH1 de segunda generación.

La Inmunoterapia con alérgenos (ITA) es el único tratamiento etiológico avalado en la rinitis alérgica. Para que la ITA sea eficaz son necesarias una adecuada selección del paciente, basada en un correcto diagnóstico del agente etiológico, y la elección de un extracto de calidad, que contenga el/los alérgeno/s responsables del cuadro clínico, con una dosis óptima y por un tiempo apropiado. La ITA se asocia a una mejoría persistente tras ser suspendida, puede reducir el futuro desarrollo de asma en pacientes con rinitis alérgica y prevenir el desarrollo de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibilizados. No existe un marcador capaz de predecir la respuesta a la ITA. La decisión de suspenderla debe ser también individualizada, considerando la respuesta del paciente, la gravedad de la enfermedad, la existencia de reacciones y las preferencias del paciente. En líneas generales, las guías recomiendan administrarla entre 3 y 5 años. Puede administrarse por vía subcutánea o por vía local (sublingual, oral, nasal y bronquial), siendo en la actualidad la ITA subcutánea y sublingual las más utilizadas y con más estudios que avalan su eficacia y seguridad.

El anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti IgE (omalizumab) forma complejos con la IgE libre, bloqueando su interacción con los mastocitos y basófilos y disminuyendo los niveles de la IgE libre en circulación. En ensayos clínicos ha mostrado beneficios sintomáticos en pacientes con rinitis alérgica y mejora los síntomas bronquiales en pacientes con asma. Inhibe la respuesta nasal inducida por la provocación con el alérgeno. Debe establecerse la eficiencia relativa de este tratamiento respecto a la de los antihistamínicos antiH1 y los glucocorticoides intranasales. La rentabilidad del tratamiento se ha calculado para su indicación en el asma grave, pero no en la rinitis debido a su elevado coste.





**Figura 9. Tratamiento de la RA según el documento de consenso ARIA**

### 3.2. RINITIS ALÉRGICA LOCAL (RAL)

El 47-62.5% de los pacientes previamente diagnosticados de Rinitis No Alérgica (RNA) o Rinitis idiopática (RI), actualmente se catalogan con el término de Rinitis Alérgica Local (RAL) o entopia, ya que a pesar del resultado negativo a aeroalérgenos en las pruebas cutáneas y la sIgE sérica, varios estudios han demostrado que responden positivamente al Test de provocación nasal con alérgenos (TPNA) comunes incluyendo ácaros del polvo doméstico, polen de gramíneas y olivo (106,118), y posiblemente con otros alérgenos como hongos o caspa de animales domésticos.

#### 3.2.1. CONCEPTO

La RAL es una forma de respuesta alérgica localizada a nivel de la mucosa nasal, caracterizada por la existencia de una respuesta inflamatoria nasal Th2 con producción local de anticuerpos IgE específicos, producción nasal de mediadores inflamatorios y citocinas, y respuesta positiva al test de provocación nasal específico (TPNE) en pacientes con síntomas clínicos sugestivos de rinitis

alérgica en los que las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica sérica son negativas (1,6).

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos (endotipos) y manifestaciones clínicas (fenotipos) es fundamental para entender la RAL.

### 3.2.2. CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS

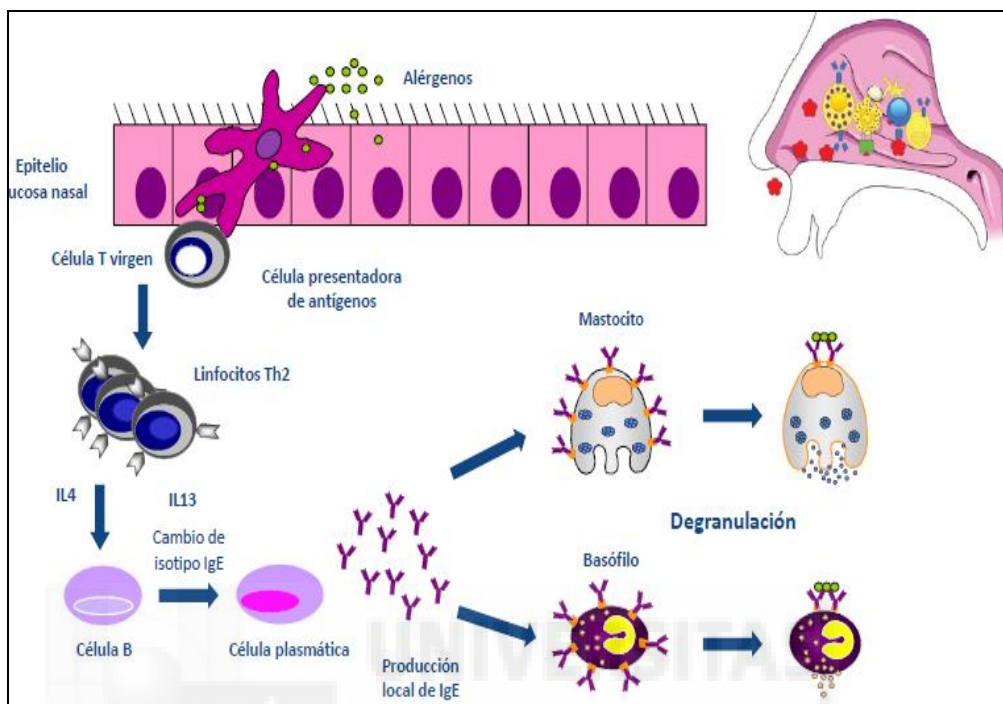
#### **a) *Detección de sIgE y mediadores inflamatorios en secreciones nasales***

(Fig. 10): Varios autores han estudiado el concepto de producción local de IgE en la mucosa nasal de pacientes con RA. Platt-Mills (100) demostró un incremento de niveles de sIgE de gramíneas en secreciones nasales de pacientes con RA. La primera detección de sIgE nasal en pacientes con rinitis no atópica fue realizada por Huggins y Brostoff en 1975 (99). Powe y cols. (119,120) han detectado la presencia de cadenas ligeras libres de IgE en mucosa y secreciones nasales en RA y RNA.

Tras la evidencia de sIgE nasal en pacientes con RNA, Rondon y cols. han demostrado en sujetos con síntomas sugestivos de rinitis alérgica, sin atopia (PC e sIgE sérica negativas), pero con TPNE positivo, la presencia de sIgE nasal en el 22% de los casos a D. Pteronyssinus (106) y en el 35% de los casos a pólenes de gramíneas/olivo (118).

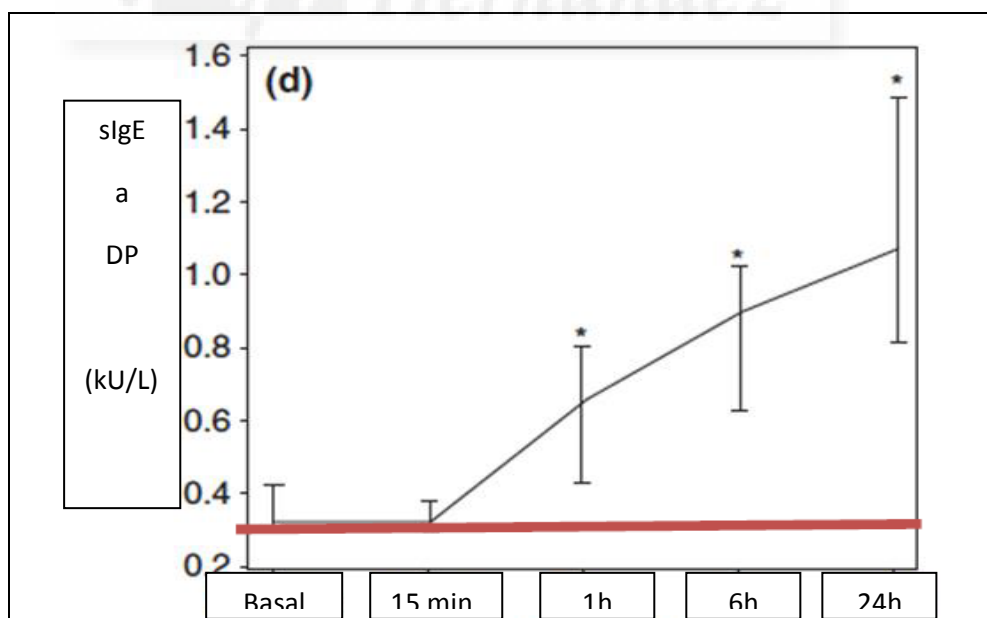
Estudios sobre la cinética de producción nasal de sIgE y de mediadores inflamatorios en RAL estacional y perenne han evidenciado la existencia de una rápida secreción de sIgE tras la provocación nasal (Fig. 11), así como la activación in situ de mastocitos y eosinófilos, con incremento de la secreción nasal de triptasa y proteína catiónica eosinofílica (ECP) tras la provocación nasal (107,121).

La producción local de sIgE en órganos diana puede explicar por qué algunos sujetos atópicos desarrollan rinitis, y otros asma, conjuntivitis, y/o eccema aislado o en combinación. Al contrario, la ausencia de sIgE local podría explicar por qué más del 50% de la población con prick test/sIgE sérica positivas no tienen manifestaciones clínicas de alergia.



**Figura 10. Respuesta inmune alérgica local.**

Campo P, et al. Immunol Allergy Clin North Am. 2016



**Fig. 11. Cinética de producción de sIgE tras test de provocación nasal.**

López S. et al. Clin Exp Allergy. 2010

La no detección de sIgE nasal en una proporción mayor de pacientes con RAL con una respuesta positiva al TPNE podría ser explicada por varios posibles motivos: baja sensibilidad de la prueba por efecto dilucional del lavado nasal, la falta de inclusión de alérgeno(s) oculto(s), la existencia de otros mecanismos inmunológicos. El desarrollo de técnicas diagnósticas in vitro no invasivas con alta sensibilidad en la detección de sIgE nasal sería un avance en el diagnóstico y cribado de la RAL (6).

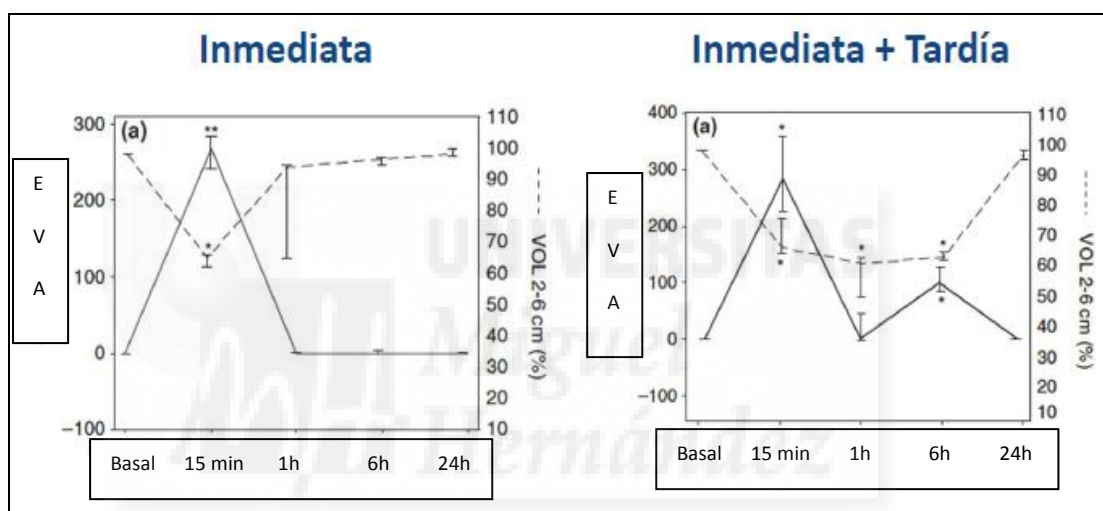
- b) **Patrón inflamatorio nasal Th2:** Aunque la causa de la Rinitis Idiopática (RI) no es conocida, varios mecanismos fisiopatológicos han sido propuestos, incluyendo mecanismos inflamatorios, neurogénicos y cambios en la permeabilidad de la mucosa (2). Los mecanismos inflamatorios y su participación en pacientes con RNA han sido controvertidos en el pasado. Aunque varios estudios histológicos encontraron un patrón inflamatorio Th2 con incremento en el número mastocitos, eosinófilos, células B IgE<sup>+</sup> y células T, otros estudios no evidencian diferencias significativas entre pacientes con RNA y sujetos control. Estos resultados contradictorios pueden explicarse por la heterogeneidad de la RNA y diagnóstico reciente de RAL en pacientes no atópicos. Por lo tanto, en los pacientes con NARES y posiblemente con RAL predominaría un mecanismo inflamatorio, y en el caso de pacientes con RI o rinitis vasomotora estaría implicado un mecanismo neurogénico (6) .

La existencia de una respuesta inflamatoria nasal Th2 IgE-mediada ha sido confirmada en pacientes con RA (118). Estudios por citometría de flujo del exudado obtenido por lavado nasal demostraron que pacientes con RAL y aquellos con RA clásica (con atopia sistémica) tienen un fenotipo leucocito-linfocito similar con incremento del nivel de eosinófilos, basófilos, mastocitos, células T CD3<sup>+</sup> y CD4<sup>+</sup> en lavado nasal, comparados con controles sanos (106,118). Por otra parte, más del 70% de los pacientes con RNA y RAL cumplen criterio de NARES (Eosinofilia nasal >20%) (6).

- c) **Respuesta positiva al TPNE:** Varios estudios han demostrado que más del 47% de los pacientes previamente diagnosticados de RI tienen RAL con respuesta positiva al TPNE, monitorizados subjetivamente en base a síntomas nasales y oculares (3,106,107,118) y con parámetros objetivos por rinimetría acústica (106,107,118,122), rinomanometría anterior (3), sIgE

nasal (106,107,118,121–123) y mediadores inflamatorios en secreción nasal (106,107,118,121,122).

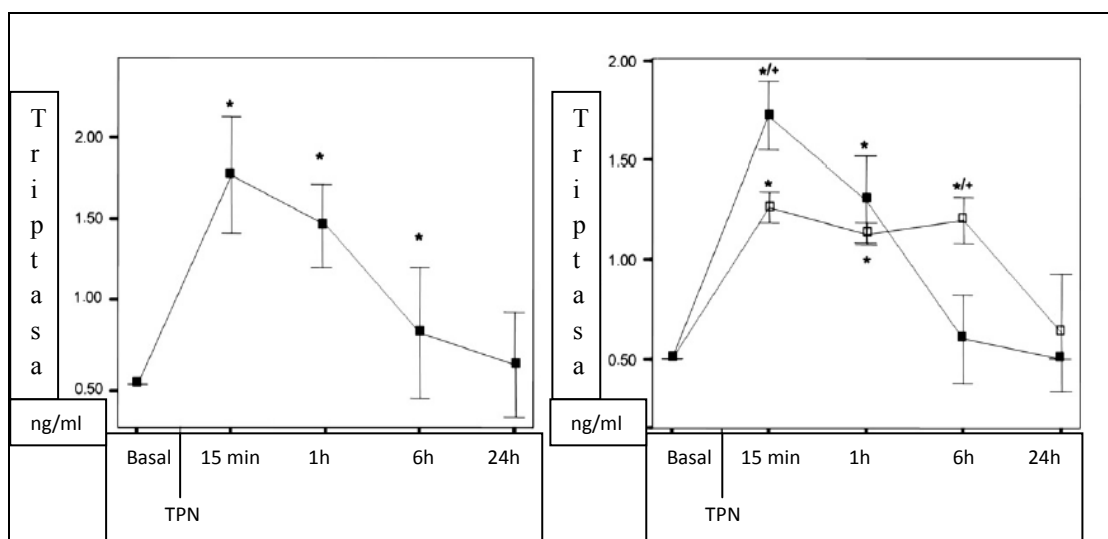
Los primeros estudios de producción local de sIgE y mediadores inflamatorios tras la realización de un TPNE fueron realizados en pacientes sensibilizados al polen de gramíneas (107). Los resultados mostraron una activación de mastocitos y eosinófilos, y producción de IgE local, inducidos tras la estimulación nasal con aeroalérgenos. Los pacientes presentaron una respuesta inmediata o dual (inmediata y tardía) (Fig. 12) al TPNE, asociada a liberación de triptasa, ECP e sIgE en secreciones nasales.



**Figura 12. Fases de la respuesta alérgica tras TPNE.**

Rondón C., et. Al. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:1005-1011.

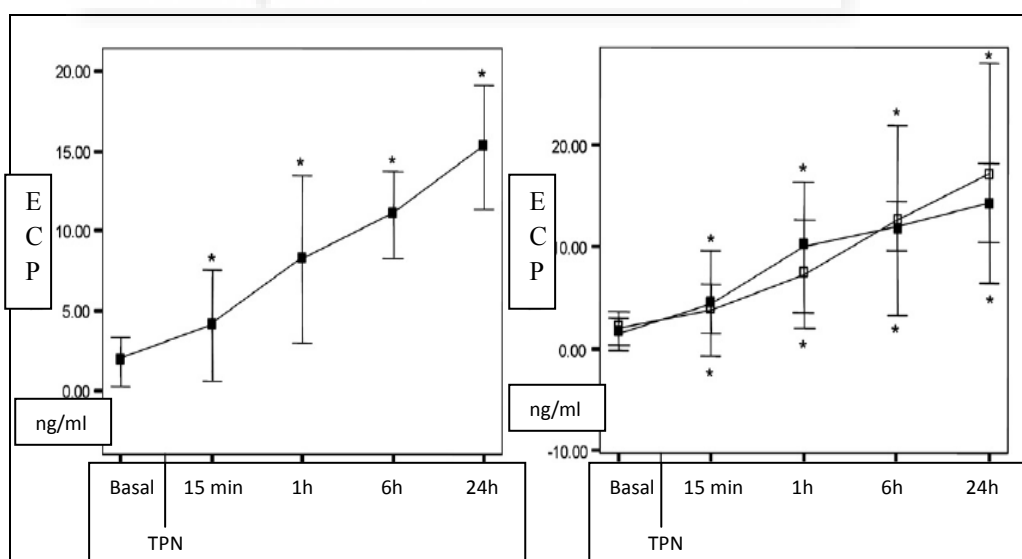
La cinética del estudio de la triptasa mostró una fuerte correlación con el prurito nasal y los estornudos y un patrón de liberación que variaba con el tipo de respuesta. Los respondedores inmediatos presentaron niveles altamente significativos de triptasa a los 15 minutos y 1 hora tras el test de provocación comparado con los valores basales, mientras que los respondedores duales mostraron un aumento significativo de los niveles de 15 minutos a 6 horas (Fig. 13).



**Figura 13. Niveles de triptasa en pacientes con RAL y su cinética en respondedores inmediatos y duales tras TPNE con gramíneas.**

Rondón C., et. Al. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:1005-1011.

La cinética de la ECP es algo diferente a la de la triptasa, ya que incrementa progresivamente de 15 minutos a 24 horas tras el TPNE y en este caso no se evidencian diferencias significativas entre respondedores inmediatos y duales (Fig. 14)



**Figura 14. Niveles de Proteína catiónica eosinofílica (ECP) en pacientes con RAL y su cinética en respondedores inmediatos y duales**

Rondón C., et. Al. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:1005-1011

López y cols. (121) confirmaron estos resultados en pacientes con RAL perenne con TPNE positivo a *Dermatophagoides pteronyssinus*. Un importante hallazgo de ambos estudios fue la detección de un incremento progresivo en los niveles de sIgE nasal de 1 a 24 horas tras un TPNE. Esta secreción rápida de sIgE nasal tras el test, con detección basal de sIgE en varios pacientes, apoya la existencia de una producción local persistente de sIgE en mucosa nasal que incrementa rápidamente tras la estimulación con alérgeno.

- d) **Activación de basófilos:** La producción de sIgE local y su unión al receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI) de los basófilos de pacientes con RAL sensibilizados a ácaros del polvo y pólenes ha sido demostrada en recientes estudios (124,125).

### 3.2.3 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La RAL es una enfermedad frecuente que no ha sido clasificada adecuadamente en el pasado. En los primeros estudios realizados en pacientes previamente diagnosticados de RI o NARES, la prevalencia de RAL fue del 54-62,5% (3,106). En un estudio reciente en el que se incluyeron pacientes que consultaban por primera vez por síntomas de rinitis, la prevalencia de RAL fue del 25,7% (7). En los últimos años se han realizado varios estudios epidemiológicos de RAL y se ha intentado ampliar el conocimiento de la evolución y la historia natural de la enfermedad (Tabla 4).

De acuerdo a estos estudios, la RAL afecta a sujetos de diferentes países, grupos étnicos y edades. Aunque la mayoría de pacientes afectados por RAL son adultos jóvenes, se han realizado estudios en población infantil y en mayores de 65 años que han mostrado resultados interesantes. En un estudio realizado en Italia con población pediátrica, el 69% de los pacientes resultaron positivos al TPNE con *Alternaria* (126). Otro estudio realizado en población mayor, con un rango de edad entre 65-89 años, diagnosticó por medio de TPNE, al 21% de pacientes de RAL, 40,2% de RA, y 38,8% de RNA (122).

Es importante continuar ampliando los estudios de investigación en todos los rangos de edad, usando protocolos diagnósticos establecidos y unificados para establecer con mayor certeza los datos de prevalencia e incidencia.

Autor	País	Grupo estudiado	Edad	Alérgenos	TPNpositivo n (%)
Carney et al, 2002	Reino Unido/ Australia	21 RI (perenne)	Adultos	DP/DF Gato/Perro Gramíneas	13/21 (61,9)
Wedback et al, 2005	Suecia	15 RI (estacional)	Adultos	Abedul Hierba timotea	7/15 (46,7)
Rondon et al, 2007	España	50 RI (perenne)	Adultos	DP	27/50 (54)
Rondon et al, 2008	España	32 RI (estacional)	Adultos	Gramíneas Olivo	21/32 (65,6)
Fuiano et al, 2012	Italia	36 RI (perenne)	Niños (4-18años)	Alternaria	25/36 (69,4)
Cruz Niesvaara et al, 2012	España	30 RI (perenne)	Adultos	DP	19/30 (63,3)
Rondon et al, 2012	España	158 RI (estacional/ perenne)	Adultos	DP, alternaria, gramíneas, olivo, gato/perro	110/158 (69,6)
Cheng et al, 2013	China	147 RI (perenne)	Adultos	DF	12/147 (8,1)
Chang et al, 2014	Corea	62 RI	Adultos	DP	22/62 (35,5)
Bozek et al, 2015	Polonia	131 RI (perenne)	Adultos >65 años	DP, phleum, hongos, árboles, gato	46/131 (35,1)
Klimek et al, 2015	Alemania	2 RI (perenne)	Adultos	Alternaria	2 (reporte de casos)
Adinoff et al, 2015	USA	30 RI (estacional/ Perenne)	Adultos/ Niños	Árboles, malezas, gramíneas, gato	11/30 (36,7)
Jang et al, 2015	Corea	110 RI (perenne)	Adultos	DP	12/110 (10,9)
Buntarickpornpan et al, 2015	Tailandia	25 RI (perenne)	Niños (8-18 años)	DP	0/25 (0)
Refaat et al, 2015	Egipto	40 RI	Adultos	DP	25/40 (62,5)
Blanca-López, 2016	España	61 RI (estacional)	Adultos/ Niños	Phleum	37/61 (61)

**Tabla 4. Estudios epidemiológicos de RAL.**

Campo P, et al. Immunol Allergy Clin N Am 2016.

Abreviaturas: DP: *Dermatophagoides Pteronyssinus*, RI: Rinitis idiopática, TPN: Test de provocación nasal.

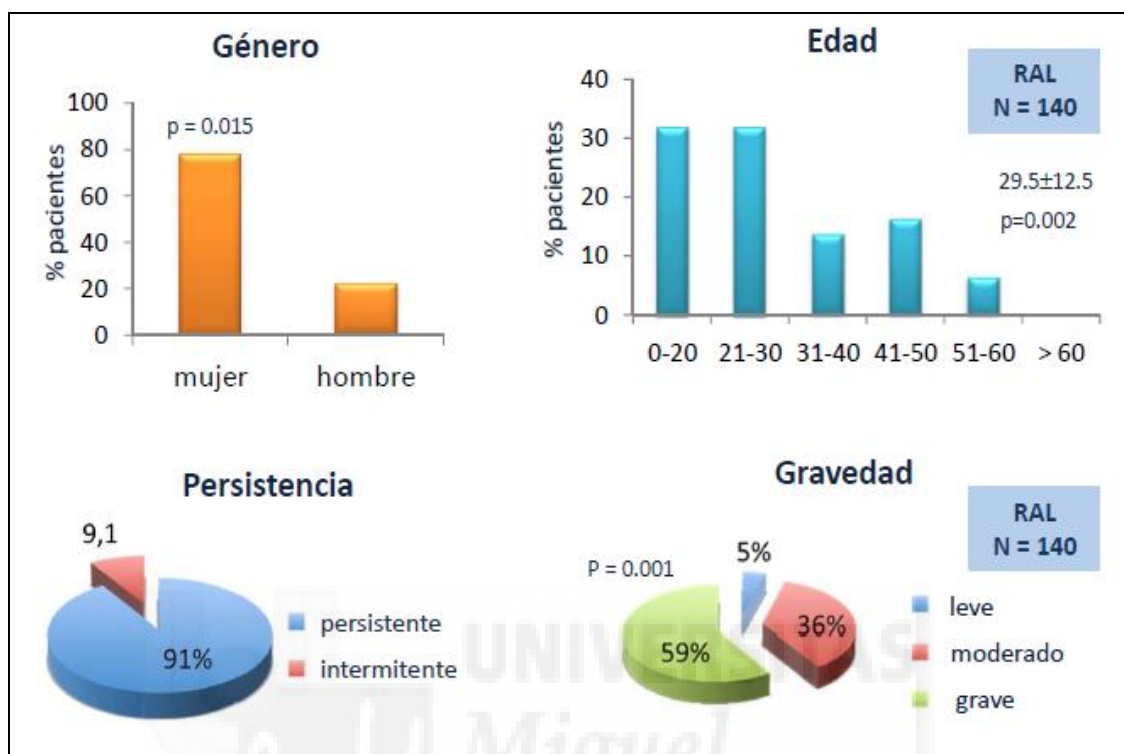


Con respecto a las **manifestaciones clínicas de los pacientes con RAL**, se suelen presentar como los síntomas típicos de RA clásica (rinorrea, obstrucción, estornudos, y prurito) frecuentemente asociados a síntomas oculares y buena respuesta a antihistamínicos y corticoides nasales (6). Los pacientes con RA clásica y RAL suelen presentar como los síntomas más frecuentes: rinorrea, estornudos y prurito. De acuerdo con la clasificación tradicional, teniendo en cuenta el tiempo de exposición a aeroalérgenos, los pacientes pueden agruparse en RAL estacional, perenne u ocupacional; así mismo, de acuerdo a la clasificación ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) puede ser RAL intermitente o persistente (Tabla 2). La mayoría de pacientes con RAL son adultos jóvenes menores de 30 años, predominando el género femenino con un 80%, el 91% presenta rinitis persistente y la mayoría de una intensidad moderada-grave (127) (Fig. 15), frecuentemente asociados con conjuntivitis (25% a 57%) y asma (33% a 47%) (6).

Más del 36% de los pacientes con RAL refieren un inicio de los síntomas en la infancia (7), un porcentaje significativo de pacientes son no fumadores y tienen antecedente familiar de atopia.

Con el desarrollo de estudios enfocados a establecer los fenotipos clínicos de rinitis en los últimos años, se ha visto que la RAL es una entidad con tendencia al empeoramiento y que los pacientes tienden a desarrollar nuevas sensibilizaciones que se manifiestan clínicamente, de forma similar a lo que ocurre con la RA clásica. Una cuestión importante es saber si la RAL y la RA con atopia sistémica son entidades de aparición consecutiva o si son independientes.

En un estudio prospectivo, realizado en el Hospital de Málaga por Rondón y cols. se ha analizado la evolución natural de pacientes con RAL comparando con controles sanos (128), y tras 5 años de seguimiento han visto que el desarrollo de atopia sistémica (positivización del prick test y/o sIgE sérica) es muy similar en los dos grupos. Esto indica que la RAL no parece ser un paso previo para el desarrollo de una RA sistémica.



**Figura 15. Características clínico – epidemiológicas de la RAL**

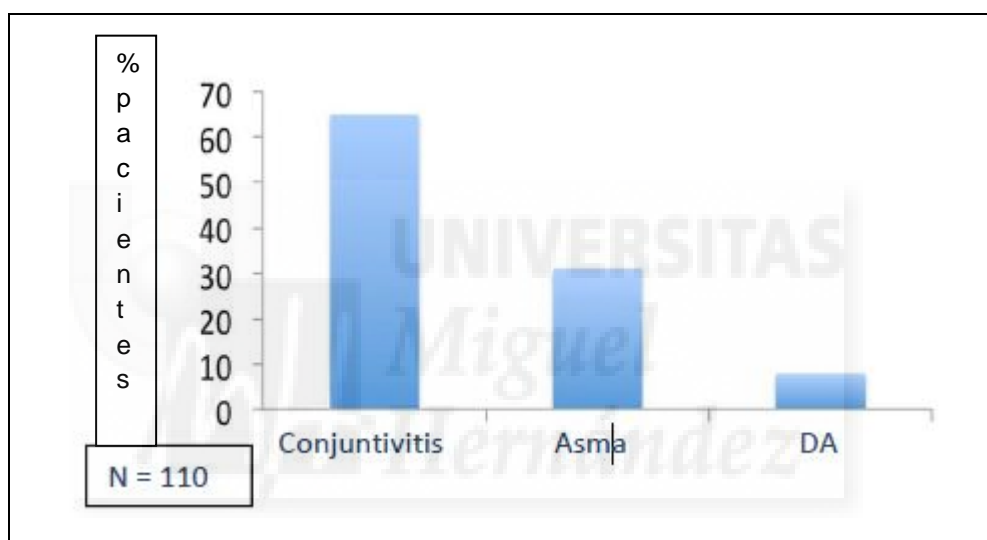
Rondon C, et al. Allergy 2012; Bogas G, et al. SEAIC 2014.

Existen pacientes con un **fenotipo de Rinitis mixta**, es decir, la coexistencia en un mismo sujeto de una RA (local o sistémica) y uno o varios tipos de RNA. La rinitis mixta esta infradiagnosticada, dado que se etiquetan a pacientes de RA y no se detecta su asociación con RNA o se diagnostican a pacientes de RNA sin evaluar la existencia de una RAL.

Ahora bien, se ha identificado un **nuevo fenotipo de Rinitis** que se ha catalogado como **Rinitis dual**, la cual se caracteriza por una sensibilización cutánea y/o IgE específica frente a un alérgeno estacional acompañado de síntomas frente a este alérgeno (RA) además de síntomas perennes, test cutáneos – sIgE sérica negativos y TPN positivo a algún aeroalérgenos perenne (RAL). Por lo tanto, la rinitis dual implica la coexistencia de una RA y una RAL.

Rondon y cols., han realizado un estudio con 19 pacientes con RA estacional por olivo y gramíneas (con pruebas cutáneas y/o IgE positiva a estos alérgenos) que presentaban síntomas perennes con estudio alergológico convencional negativo a aeroalérgenos perennes habituales, pero con TPN positivo a alguno de ellos en todos los sujetos, siendo el más prevalente el *Dermatophagoides pteronyssinus*, seguido de la *Alternaria* y los epitelios.

Los pacientes con RAL frecuentemente presentan **comorbilidad** (Fig. 16) siendo su principal asociación el asma, la conjuntivitis, o la rinosinusitis crónica con/sin poliposis nasal.



**Figura 16. Comorbilidad en la RAL**

Rondon C. et al, Allergy 2012.

**Producción local de IgE asociada con asma:** En el 31-47% de los pacientes con RAL puede presentarse asma asociada (7,106,118). La evidencia sugiere una superposición entre asma atópica y no atópica, diversos estudios sugieren que la IgE puede tener un papel importante en el asma no atópico y que puede generarse en la mucosa bronquial de forma similar a lo que ocurre en la mucosa nasal de los pacientes con RAL. Se ha demostrado la síntesis de IgE local en mucosa bronquial de asmáticos atópicos y no atópicos, con expresión de transcritores de línea germinal  $\epsilon$  y RNAm para la cadena pesada de IgE en células B de la mucosa bronquial, un cambio activo de isotipo hacia IgE y aumento en la expresión de receptores de alta afinidad para la IgE (129).

También se ha observado un infiltrado celular en la mucosa bronquial muy similar en asmáticos atópicos y no atópicos con un incremento en citoquinas como IL4, IL5 e IL13. Sin embargo, el papel que ejercen los alérgenos en los síntomas bronquiales de pacientes con RAL no está claro y requiere mayores estudios de investigación. En un estudio reciente se ha demostrado la producción local de IgE en pacientes con asma no atópico y la capacidad de esta IgE para reconocer antígenos para *D. pteronyssinus* (130).

Campo y cols. han descrito una respuesta positiva a la provocación bronquial con *D. pteronyssinus* en 8/16 pacientes con RAL confirmada, observándose un incremento del número de eosinófilos y basófilos en esputo inducido (131).

**Conjuntivitis alérgica local:** los pacientes con RAL manifiestan frecuentemente síntomas oculares (7,128,132). Se ha demostrado la existencia de una respuesta alérgica a nivel local ocular por medio de test de provocación conjuntival específico y determinación de sIgE en secreciones oculares (133,134).

**Producción local de IgE asociada con Poliposis nasal:** La Poliposis nasal es un proceso inflamatorio crónico de la mucosa nasal y sinusal de causa desconocida. Investigaciones realizadas en años previos han demostrado que la presencia de *Staphylococcus aureus* podría modificar la enfermedad de vías aéreas por inducción de síntesis de anticuerpos IgE policlonal dirigidos contra superantígenos de *S. aureus* (135) y alérgenos ambientales en tejido de pólipo nasal.

Esta producción mucosa policlonal de IgE contra varios antígenos (aeroalérgenos o no) constituye un modelo de síntesis de IgE local diferente de la RAL, en la cual los anticuerpos específicos a aeroalérgenos se correlacionan con la respuesta clínica alérgica y la activación específica de células B, mastocitos, y eosinófilos, asociándose comúnmente con niveles bajos de IgE total nasal (6). Sin embargo, aún es necesario establecer la relevancia clínica de estos hallazgos.

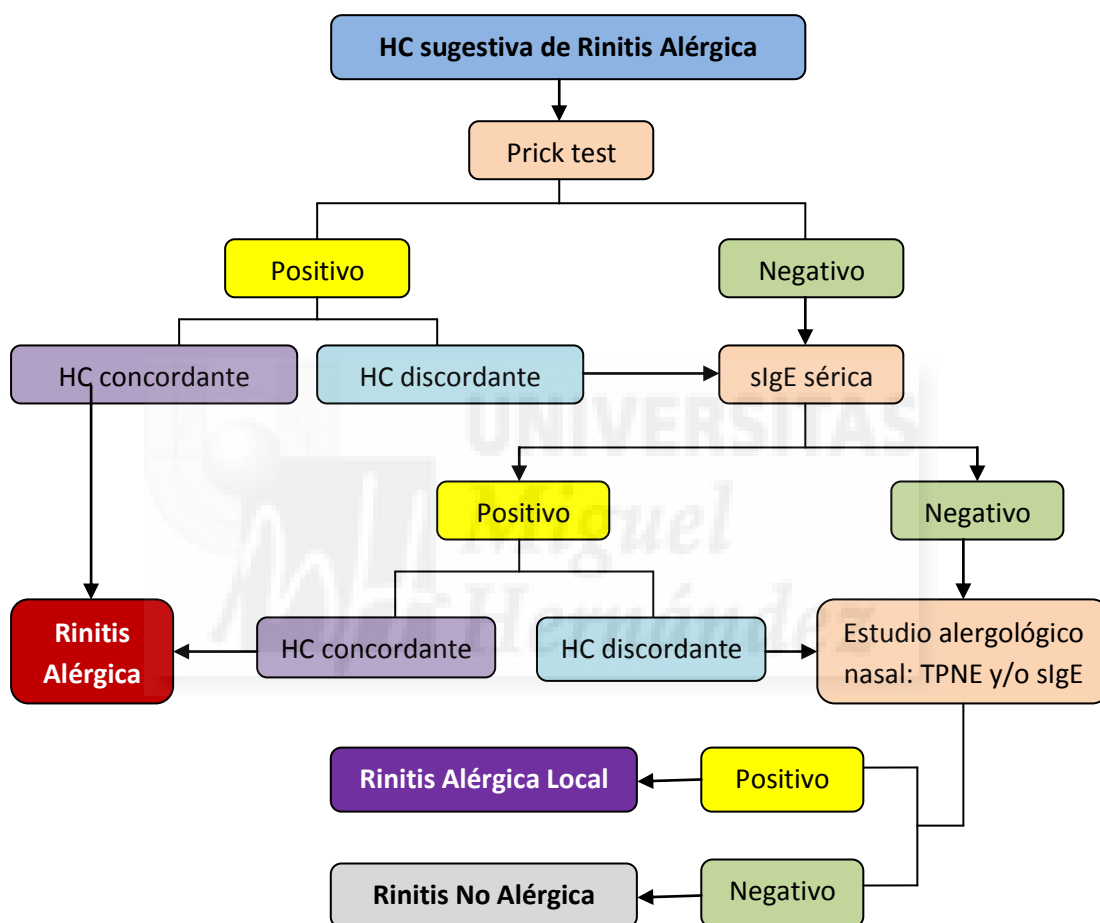
De acuerdo a las características clínicas que se han identificado en los diversos estudios, se detallan en la siguiente tabla las similitudes entre RA y RAL y las características diferenciales entre RAL y RNA, lo cual nos permiten identificar con mayor facilidad aquellos pacientes que muy probablemente puedan presentar RAL.

<b>Tabla 5. Características clínico-demográficas para identificar pacientes con RAL</b>
<p><b>Similitudes clínicas entre RAL y RA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito nasal, rinorrea acuosa y estornudos son los síntomas más comunes.</li> <li>• Asociación con conjuntivitis.</li> <li>• Se acompañan con frecuencia de síntomas de vías respiratorias bajas.</li> <li>• Los síntomas suelen ser de intensidad moderada-grave.</li> <li>• El inicio de los síntomas en un porcentaje significativo se presenta en la infancia, siendo hasta un 36% en la RAL.</li> <li>• Tendencia al empeoramiento.</li> </ul>
<p><b>Características diferenciales de RAL comparada con RNA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujer joven.</li> <li>• No fumadores.</li> <li>• Historia familiar de atopia.</li> <li>• Síntomas más severos.</li> </ul>

#### **3.2.4. DIAGNÓSTICO**

El abordaje diagnóstico requiere una evaluación alérgica nasal en todos los pacientes con una historia clínica sugestiva de RA pero con respuesta negativa a PC y anticuerpos sIgE, o en aquellos pacientes con una historia clínica discordante (6). El diagnóstico de RAL puede confirmarse en base a una respuesta positiva al TPNE, la detección de sIgE nasal o ambos en ausencia de atopia sistémica. El lavado nasal es un método no invasivo útil para el estudio de células, mediadores inflamatorios y otros marcadores inmunológicos.

La determinación de niveles de sIgE en exudado del lavado nasal ha demostrado ser útil para detectar sensibilización local durante la exposición natural y tras el TPNE, pero a pesar de aportar una alta especificidad presenta una baja sensibilidad (22% a 40%) posiblemente debido al efecto dilucional, a una respuesta inespecífica a ácaros, o a otros factores (6).



**Figura 17. Algoritmo diagnóstico en rinitis alérgica.**

Un test de provocación nasal con un solo aeroalérgeno es una herramienta muy útil en el diagnóstico de RAL (3,4), con más alta sensibilidad que la determinación de niveles sIgE nasal, triptasa o PCE (107,118). Sin embargo, es una técnica que requiere mucho tiempo y su uso puede ser limitado en la práctica clínica diaria. Por este motivo un nuevo protocolo de TPN con múltiples aeroalérgenos en una misma sesión ha demostrado ser útil, específico, sensible, reproducible, y requiere menos tiempo para el cribado de pacientes con RAL (6).

La aplicación de varios aeroalérgenos en una misma sesión no produce ninguna respuesta irritativa y demuestra 100% de concordancia con el TPN con un solo alérgeno, que es la prueba estándar de oro, logrando 75% de reducción en el número de visitas requeridas para el diagnóstico final del grupo de RNA y 55% de reducción en pacientes con RAL comparado con resultados del TPN con un solo alérgeno (136).

Una técnica *in vitro* que puede servir para apoyar el diagnóstico de RAL por su alta especificidad y moderada sensibilidad (50%) es el test de activación de basófilos (TAB). Un estudio reciente ha demostrado que el 50% de los sujetos con RAL por *D. pteronyssinus* diagnosticados mediante TPNE presentan una respuesta positiva en el TAB, siendo ésta específica de alérgeno y mediada por IgE (124). Sin embargo, el TAB se limita a una técnica en investigación, ya que requiere medios no disponibles en la mayoría de los centros por lo que no puede realizarse en la práctica clínica habitual.

### 3.2.5. TRATAMIENTO

Es fundamental la correcta diferenciación entre RAL y RNA para elegir la mejor opción terapéutica. Dadas las similitudes entre la RA clásica y la RAL, es de esperar que los pacientes puedan beneficiarse de similares opciones terapéuticas.

El **tratamiento** de la RA incluye: evitación del alérgeno, tratamiento farmacológico, inmunoterapia y educación al paciente (6). Pacientes con RAL tienen buena respuesta a corticoides tópicos nasales y antihistamínicos orales. Es de amplio interés la realización de estudios doble ciego controlados con placebo para comparar la efectividad del tratamiento farmacológico en pacientes con RAL y aquellos con RA.

Los pacientes con RAL podrían beneficiarse de tratamiento específico con inmunoterapia como lo ha evidenciado un estudio piloto observacional realizado por Rondón y colaboradores en pacientes con RAL sensibilizados a gramíneas (127), en quienes compararon el efecto inmunológico y clínico tras recibir un ciclo de 6 meses de inmunoterapia preestacional frente a tratamiento farmacológico sintomático.

Los resultados mostraron que el grupo activo presentó un aumento significativo de la tolerancia al alérgeno (evaluado mediante TPNE), así como una reducción significativa de los síntomas, de la gravedad de la rinitis y un aumento del número de días libres de síntomas y de tratamiento en la siguiente primavera. Este efecto beneficioso de la inmunoterapia en pacientes con RAL, ha sido comprobado también en un estudio más reciente con pacientes que presentan RAL por ácaros del polvo, quienes recibieron 24 meses de inmunoterapia (137) observándose de forma objetiva y significativa una reducción de síntomas y necesidad de medicación a partir del sexto mes de tratamiento, un aumento del 90% de los días libres de medicación, y con respecto al estudio inmunológico se demostró un aumento de la tolerancia al alérgeno a partir del primer mes tolerando el paciente del grupo activo cantidad de alérgeno mucho mayor respecto al grupo placebo, en la evaluación al tercer mes el 25% de los pacientes habían negativizado el TPNE, y el 50% lo hicieron tras los 24 meses de inmunoterapia, con un 67% de pacientes que toleraban una concentración 10 veces superior del alérgeno. Con respecto a los marcadores biológicos de efectividad de ITE, la IgG4 aumentó progresivamente a partir del 6º mes, haciéndose significativos a los 12 meses y alcanzando el máximo a los 24 meses del estudio.

El progreso en los últimos años de la evidencia de una respuesta alérgica local en pacientes sin atopia sistémica, plantea la necesidad de continuar con la realización de estudios respecto a prevalencia e incidencia en adultos y niños, la influencia de la carga alérgica en la producción de la enfermedad, la participación conjuntival y de vía aérea baja, la efectividad del tratamiento farmacológico y de la inmunoterapia específica.



### **3.3. RINITIS NO ALÉRGICA (RNA)**

A pesar de la alta prevalencia de RA, la RNA también afecta a un importante número de pacientes, pero su prevalencia es desconocida en la actualidad (6), siendo pocos los trabajos realizados para identificar fenotipos de RNA usando métodos estandarizados (2).

La RNA corresponde a un grupo heterogéneo de condiciones nasales, varias de las cuales están asociadas con un factor desencadenante en particular, aunque en la mayoría de pacientes con RNA, la causa es desconocida y los términos de Rinitis Idiopática (RI) o rinitis vasomotora son usados para categorizar estos pacientes (2).

La RNA se caracteriza por la aparición de al menos dos síntomas nasales (obstrucción, rinorrea, estornudos, prurito) en ausencia de evidencia de sensibilización sistémica y/o nasal a alérgenos. El diagnóstico se realiza por exclusión y al no existir hallazgos físicos característicos, se basa, principalmente, en los síntomas del paciente (Tabla 6).

#### **3.3.1. EPIDEMIOLOGÍA**

Se estima que más de 200 millones de personas a nivel mundial padecen de RNA, y 50 millones de ellos viven en Europa (138). Sin embargo, estos datos son aproximados porque los estudios epidemiológicos realizados son limitados y no hay una definición ni criterios diagnósticos consensuados internacionalmente. La prevalencia de RNA en adolescentes y adultos se estima en al menos el 25% de la población general (35,139). Un estudio epidemiológico realizado en 17716 pacientes con rinitis alérgica y rinitis no alérgica demostró que la RNA es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma. En este estudio el riesgo relativo de desarrollar asma en los pacientes con RNA fue 2,71 (1,64-4,46) (67).

El diagnóstico diferencial entre RNA y RAL es fundamental para poder realizar estudios epidemiológicos que nos permitan conocer la incidencia y prevalencia real en niños y adultos.

Rinitis	No alérgica	Alérgica
Edad de comienzo	70% >20 años	70% <20 años
Antecedentes familiares alérgicos	Infrecuentes	Frecuentes
Enfermedades atópicas asociadas	No	Frecuentes
Evolución	Perenne	Estacional o perenne
Síntomas		Con exacerbaciones
Clínica	Obstrucción Rinorrea	Estornudos Prurito Obstrucción Rinorrea
Factores desencadenantes	Inespecíficos	Específicos +/- inespecíficos

**Tabla 6. Diagnóstico diferencial clínico de Rinitis Alérgica y Rinitis No alérgica**

### 3.3.2. FISIOPATOLOGÍA

En la mayoría de los pacientes con RNA la etiología es desconocida y por tanto, no hay claridad en los mecanismos implicados. Se han realizado diversas hipótesis acerca de los mecanismos de producción posiblemente relacionados con su patogenia. Los principales son el neurogénico, inflamatorio, inmunidad innata y anomalías anatómicas.

#### a) *Mecanismo Neurogénico*

La actividad fisiológica nasal depende en gran medida de la liberación local de neurotransmisores por parte de las terminaciones nerviosas autonómicas.

Los nervios presentes en la mucosa nasal se han caracterizado como colinérgicos, y no adrenérgicos ni colinérgicos, y muchas de las sustancias peptídicas liberadas por estas terminaciones nerviosas coexisten con otras similares o con los neurotransmisores clásicos, noradrenalina (NA) y acetilcolina (Ach), en las neuronas del sistema nervioso central y periférico. Las inervaciones parasimpática y sensitiva, son sus respectivos neurotransmisores y las relaciones existentes entre ellas, son imprescindibles en la fisiología de la mucosa nasal (140). Se postula como posible mecanismo causante de la RNA una hiperactividad del sistema parasimpático o colinérgico y/o hipoactividad del sistema simpático. Este desequilibrio se traduce en obstrucción nasal debido a una hipoactividad simpática y aumento de secreción debido a un hiperestímulo colinérgico (2).

La hiperreactividad nasal presente en igual proporción en sujetos con RA y RNA, parece estar debida a una regulación al alza del sistema nervioso, con un desequilibrio parasimpático o una inflamación neurogénica con liberación de neuropéptidos por las fibras nerviosas tipo C. Otros factores asociados con hiperreactividad nasal son la liberación de sustancia P, que produciría vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, y la disfunción de la barrera mucosa y su composición lipídica.

Diversos estudios demuestran que algunos pacientes con RNA presentan una hiperrespuesta a la provocación con frío pero no a la histamina, y que la aplicación repetida de capsaicina produce una mejoría prolongada de los síntomas. También se ha descrito el papel de los canales iónicos TRP (*Potencial Transitorio del Receptor* o canales iónicos que responden a cambios ambientales como temperatura, acidez o irritantes), como potenciales sensores de la inflamación producida por irritantes tanto en la rinitis mixta (RM) como en la RNA.

#### **b) Mecanismo inflamatorio**

Los estudios realizados en biopsias de pacientes con RNA evidencian una importante interacción entre infiltrado de células mononucleares y células epiteliales de la mucosa nasal (138). También la apoptosis parece jugar un papel importante en la persistencia de la inflamación en los pacientes con RNA.

Las células T y las células epiteliales contribuyen al inicio y progresión de la RNA. Las infecciones virales y/o bacterianas podrían actuar como desencadenantes del proceso inflamatorio, jugando un papel fundamental, tanto las células Th17 como las T reguladoras CD4+ CD25+. El papel del eosinófilo aún no está claro en esta entidad.

### **c) Mecanismo de inmunidad innata**

El sistema inmunológico tiene un componente innato y otro adaptativo, los cuales colaboran para proteger al huésped de las infecciones. La inmunidad innata del epitelio respiratorio se activa al reconocer ciertos componentes de los microorganismos (lipopolisacáridos, peptidoglicanos, etc.) a través de los receptores de reconocimiento de patrones tipo Toll y tipo NOD (*Dominio de Oligomerización de Nucleótidos*, por sus siglas en inglés), cuyas alteraciones podrían estar en relación con la patogénesis de la RNA. Asimismo, las células dendríticas especializadas de la mucosa nasal son capaces de reconocer estímulos externos y orquestar la respuesta adecuada a ellos, aunque el fenotipo de estas células dendríticas en la RNA no es bien conocido (138).

### **d) Anomalías anatómicas**

La hipertrofia adenoidea, la desviación septal, la hipertrofia idiopática de cornetes y otras alteraciones estructurales pueden producir obstrucción permanente que no responde al tratamiento farmacológico. En estos casos, la cirugía puede ser curativa.

## **3.3.3. CLASIFICACIÓN**

La rinitis es un síndrome complejo de etiología múltiple en el cual pueden coexistir en un mismo paciente varios factores desencadenantes y/o causas. Dentro de la RNA se encuentran dos grandes grupos de acuerdo a su etiología: la rinitis no alérgica infecciosa y la rinitis no alérgica ni infecciosa.

### 3.3.3.1. Rinitis no alérgica infecciosa

Se define en base a su fisiopatología, microbiología, imágenes radiográficas, gravedad y duración de los síntomas. Este último criterio es el más utilizado y permite diferenciar entre rinitis o rinosinusitis infecciosa aguda (<12 semanas de duración y resolución completa de los síntomas) y crónica (>12 semanas y sin resolución completa) (2). (Tabla 7).

#### a) Rinitis infecciosas agudas

- **Resfriado común o coriza:** inflamación de la mucosa nasal producida, generalmente, por virus. Es la enfermedad rinológica más frecuente, siendo los virus más implicados: rinovirus (50%), coronavirus (20%), adenovirus, enterovirus, virus sincitial respiratorio y virus gripal. Con cierta frecuencia (25%) se presenta sobreinfección bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus*). Cursa con epidemias que se producen en primavera (rinovirus) o en invierno (coronavirus y adenovirus), y su mecanismo de transmisión es directo por vía aérea. La clínica se caracteriza por obstrucción nasal, estornudos y rinorrea acuosa, en ocasiones asociada a tos, anosmia o lagrimeo.

En niños es habitual la rinofaringitis o adenoiditis, con evolución hacia la curación espontánea al décimo día, aunque son posibles las complicaciones otológicas (otitis media aguda y otitis serosa), sinusales y bronquiales. El tratamiento es sintomático, sólo está indicado pautar antibióticos en caso de sospecha de sobreinfección bacteriana. Existen más de 100 serotipos de rinovirus y por lo tanto no es posible la inmunización eficaz, no obstante, el número de resfriados va disminuyendo con la edad, a medida que se tienen contacto con las diferentes cepas.

- **Rinitis aguda vestibular o vestibulitis:** Es una infección de un folículo piloso del vestíbulo nasal por *Staphylococcus aureus* tras una manipulación nasal. Produce intenso dolor y afectación del estado general, de forma rara se presentan complicaciones graves como tromboflebitis del seno cavernoso. El tratamiento es el uso de antisépticos tópicos y antibióticos anti-estafilocócicos locales y generales.

Tabla 7. Clasificación de la rinitis infecciosa
<p><b>a) Agudas</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Resfriado común</li> <li>2. Formas especiales: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vestibulitis</li> <li>• Rinitis aguda gripal</li> <li>• Rinitis gonocócica del recién nacido</li> <li>• Otras: erisipela, impétigo, enfermedades exantemáticas, difteria</li> </ul> </li> </ol>
<p><b>b) Crónicas</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inespecíficas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rinitis crónica hipertrófica</li> <li>• Rinitis crónica atrófica</li> </ul> </li> <li>2. Específicas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberculosis nasal</li> <li>• Lepra nasal</li> <li>• Sífilis nasal</li> <li>• Rinoscleroma</li> <li>• Otras: difteria, sarcoidosis, pian, hongos, protozoos, insectos.</li> </ul> </li> </ol>

- **Rinitis aguda gripal:** causada principalmente por el *Mixovirus influenzae*, y con menos frecuencia por el *Parainfluenzae*. Los mixovirus generan necrosis de las células ciliadas de la mucosa nasal, y se pueden producir con frecuencia sobreinfección bacteriana y epistaxis.

Además de los síntomas similares a los del resfriado común, se presenta afectación del estado general con fiebre elevada y como complicaciones frecuentes están la neuritis del nervio olfatorio con anosmia irreversible, la otitis media aguda gripal y la sinusitis. El tratamiento es similar al resfriado común, existiendo una profilaxis de vacunación antigripal y el uso temprano de antivirales.

- **Rinitis gonocócica del recién nacido y otras rinitis agudas:** la rinitis gonocócica es muy infrecuente en la actualidad, es producida por *Neisseria gonorrhoeae* y se transmite por el canal del parto. Se caracteriza por rinitis y conjuntivitis purulentas y puede ocasionar un cuadro infeccioso grave, siendo el tratamiento indicado la penicilina. La erisipela nasal, el impétigo, la difteria y las infecciones exantemáticas de la infancia pueden producir rinitis aguda.

#### **b) Rinitis infecciosas crónicas**

- **Rinitis crónica hipertrófica:** denominada también “rinitis aguda recurrente” o “rinitis crónica catarral”. Se produce por virus y/o bacterias residentes habituales en las vías respiratorias superiores. Suele existir algún factor endógeno local (hipertrofia adenoidea, desviación septal) o general (enfermedades crónicas, alteraciones inmunológicas) o bien factores exógenos, como los irritantes ambientales. En la exploración se objetiva hipertrofia de la mucosa nasal y rinorrea. El tratamiento se basa en lavados nasales reiterados, corticoides tópicos y, en caso de reagudización, antibióticos orales; en algún caso puede ser necesaria la intervención quirúrgica (cauterización de cornetes o turbinectomía).
- **Rinitis crónica atrófica u ozena:** se caracteriza por una atrofia progresiva de la mucosa nasal y del hueso subyacente, en la que la cavidad nasal sigue siendo permeable, pero está llena de costras con mal olor. La etiología no se conoce, pero se proponen las teorías: constitucional, neurógena, postraumática y rinitis crónica catarral por *Klebsiella ozaenae*. La clínica consiste en obstrucción nasal, rinorrea, costras, anosmia, halitosis y cacosmia.

La exploración muestra unas fosas nasales amplias con costras malolientes. El tratamiento es paliativo con lavados nasales, gotas aceitosas y vitamina A para revitalizar la mucosa. Puede requerir tratamiento quirúrgico aunque puede no ser definitivo.

- **Tuberculosis nasal:** infección producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, se transmite por inhalación y habitualmente se asocia con infecciones por VIH. Suele afectar a la región faringo-laríngea, excepcionalmente a la región nasal, produciendo rinorrea, dolor leve y obstrucción nasal con costras. Su diagnóstico se basa en el Mantoux, tinción de Ziehl-Nielsen para BAAR (bacilos ácido-alcohol resistentes) y la técnica de detección de anticuerpos por ELISA o RIA. El diagnóstico de certeza es con cultivo en medio de Löwenstein (tarda 4-8 semanas) y biopsia del granuloma tuberculoso. El tratamiento consiste en lavados nasales y tuberculostáticos. La cirugía se usa sólo para lesiones residuales.
- **Lepra nasal:** producida por el *Mycobacterium leprae*, se transmite por el moco nasal infectado, el período de incubación puede durar años. Es endémica de zonas tropicales y subtropicales. La afectación nasal es frecuente (90-95%) con rinorrea, obstrucción nasal, costras y nódulos aislados en la cabeza del cornete inferior (lepromas). Se origina inflamación extensa y grave de la mucosa nasal, con perforación septal, pericondritis y periostitis local, conduciendo a la “facies leonina” y rinitis atrófica, pudiendo afectar al V, VII y VIII pares craneales. El diagnóstico se realiza con baciloscopia positiva, detectando los BAAR, ya que no se cultiva en medios artificiales, y pruebas serológicas con ELISA.
- **Sífilis nasal:** producida por el *Treponema pallidum* y adquirida por vía sexual (asociada al VIH), transplacentaria, oral u otras vías. Tiene tres fases, primaria, secundaria y terciaria. En la fase terciaria se produce principalmente la afectación nasal, con inflamación nodular rojiza que invade la mucosa, el periostio y el hueso, especialmente en la región septal posterior, dejando la típica nariz en “silla de montar”, y puede producir rinitis atrófica y secuelas por cicatrización.
- **Rinoscleroma:** enfermedad granulomatosa producida por la enterobacteria *Klebsiella rhinoscleromatis*, que se transmite por la secreciones nasales. Aparece al cualquier edad y en ambos sexos, se asocia a malas condiciones higiénico-sanitarias, principalmente en regiones tropicales y subtropicales. Con una evolución lenta y progresiva, afecta a la nariz y eventualmente, el resto del árbol respiratorio.



Tiene tres estadios: fase atrófica con formación de costras, fase de granulación o de formación de nódulos no ulcerativos y fase de cicatrización, que esclerosa y estrecha toda la fosa nasal y origina la “nariz de tapiz”.

- **Otras formas de rinitis infecciosas crónicas:** la difteria nasal (en su forma crónica) la sarcoidosis, el pián o frambesia (infección por *Treponema pertenue*), el muermo (infección por *Pseudomonas mallei* en manipuladores de caballos), las micosis (aspergilosis, mucormicosis, rinosporidiosis, actinomicosis, histoplasmosis, candidiasis, blastomicosis y criptococosis), la leishmaniosis y la miasis (parasitación de las fosas nasales por larvas de moscas) son otras causas de rinitis crónicas, aunque de presentación poco frecuente.

### 3.3.3.2. Rinitis no alérgica ni infecciosa

Corresponde a un grupo muy heterogéneo de condiciones nasales, algunas de ellas relacionadas con factores desencadenantes o causas específicas y otras sin causa conocida, como es el caso de la rinitis idiopática.

- **Rinitis ocupacional no alérgica:** se produce como respuesta a cualquier sustancia suspendida en el aire: polvo, gas, o vapor, en el ambiente laboral y corresponde a una hiperrespuesta no alérgica.
- **Rinitis inducida por drogas**
  - a) **Rinitis medicamentosa:** producida por el abuso de vasoconstrictores tópicos nasales. Los implicados con más frecuencia con las aminas simpaticomiméticas (efedrina y pseudoefedrina) y los imidazoles (oximetazolina y xilometazolina), que son agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos con gran capacidad descongestionante.

Su uso continuado produce vasodilatación e hiperemia reactiva, con congestión nasal de rebote asociada a tolerancia con hiposensibilización de la mucosa que provoca taquifilaxia y por lo tanto se necesitan cada vez dosis mayores y más frecuentes para conseguir su acción descongestionante. Es frecuente la dependencia física, incluso un síndrome de privación tras su retirada, y característica la hiperreactividad nasal y cambios histológicos en la mucosa nasal.

Debe retirarse el vasoconstrictor de forma lenta y progresiva, dando tiempo a la acción de otros fármacos como corticoides tópicos nasales con/sin antihistamínicos y en casos graves corticoides orales en pauta corta descendente.

**b) Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA):** cuadro clínico caracterizado por broncoespasmo y/o rinitis desencadenados por Ácido Acetil Salicílico (AAS) y otros AINE en pacientes con rinosinusitis crónica con/sin poliposis nasal y asma bronquial. Su prevalencia en pacientes asmáticas con rinosinusitis crónica con/sin poliposis llega a un 30-40%, su frecuencia en rinitis perenne es de un 6,1%, 14,6% en poliposis nasal y 15% en asma. La administración del AINE produce una inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa con disminución en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, desapareciendo sus efectos moduladores sobre los mastocitos y la 5-lipooxigenasa o que conduce a una sobreproducción de cisteinil-leucotrienos. El diagnóstico se establece mediante historia clínica y pruebas de exposición controlada oral, nasal o bronquial. En los pacientes que requieren uso de AAS o AINE puede realizarse desensibilización.

**c) Rinitis inducida por otros fármacos:** los mecanismos patogénicos por los que se puede producir congestión nasal al administrar fármacos por vía sistémica son: efectos colinérgicos, efectos adrenérgicos, irritantes o causantes de retención hídrica. (Tabla 8).

- **Rinitis por abuso de drogas inhaladas:** Además del tabaco, la principal droga inhalada productora de rinitis es la cocaína. Produce atrofia y congestión de la mucosa y en los casos más graves costras, anosmia y perforación septal. En niños no atópicos la exposición pasiva al humo del tabaco puede alterar el aclaramiento mucociliar y producir inflamación eosinofílica de la mucosa nasal. La “rinitis del fumador” se caracteriza clínicamente por cefalea, rinorrea, congestión nasal, goteo postnasal y estornudos tras la inhalación del humo del tabaco. La detección de casos de síndrome de rinitis no alérgica eosinofílica (NARES) en fumadores pasivos ha hecho pensar en la posibilidad de que el NARES pueda ser inducido por la exposición continuada al humo del tabaco.

<b>Tabla 8. Fármacos inductores de rinitis</b>	
<b>1. Parasimpaticomiméticos:</b>	metacolina, carbacol, metanecol, pilocarpina.
<b>2. Antihipertensivos:</b>	inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), hidroclorotiazida, reserpina, hidralazina, guanetidina, metildopa, prazosín.
<b>3. <math>\beta</math>-bloqueantes:</b>	propranolol, nadolol, labetalol.
<b>4. Antidepresivos, antipsicóticos:</b>	tioridazina, amitriptilina, alprazolam, clorpromazina, otros.
<b>5. Anticonceptivos hormonales</b>	
<b>6. AAS y otros AINE</b>	
<b>7. Agentes tópicos oculares (<math>\beta</math>-bloqueantes...)</b>	
<b>8. Otros:</b>	conservantes (como cloruro de benzalconio), antibióticos, nebulizadores, etc.

- Rinitis hormonal:** Se pueden producir alteraciones nasales durante el ciclo menstrual, la pubertad, el embarazo, por ingesta de anticonceptivos y, en algunos trastornos endocrinos específicos, como hipotiroidismo y acromegalia. El desequilibrio hormonal también puede ser responsable de una rinitis atrófica en mujeres posmenopáusicas. Durante el último trimestre de gestación, las mujeres sanas pueden desarrollar una rinitis hormonal persistente o rinosinusitis. Su gravedad es paralela al nivel de estrógenos en sangre y los síntomas desaparecen tras el parto. En el caso de mujeres con rinitis alérgica perenne, los síntomas pueden mejorar o empeorar durante la gestación.

- **Rinitis senil o del anciano:** Afecta a personas de edad avanzada y cursa con hidrorrea profusa, que llega incluso a formar gotas de moco muy claro en la punta nasal. Es consecuencia de un desequilibrio vegetativo o de una alteración de los receptores muscarínicos y suele responder bien al tratamiento con anticolinérgicos nasales.
- **Síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia (NARES: Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome):** es un síndrome heterogéneo que se caracteriza por la presencia de >20% de eosinófilos en las secreciones nasales, en ausencia de sensibilización a alérgenos. Se caracteriza clínicamente por la persistencia de síntomas como el prurito nasal, estornudos, rinorrea, obstrucción nasal y, ocasionalmente anosmia y ageusia. Se asocia a hiperreactividad bronquial en 50% de los casos aproximadamente y en más de una tercera parte a pólipos naso-sinusales eosinofílicos, frecuentemente localizados en la pared lateral de las fosas nasales alrededor del meato medio. En algunos casos se ha propuesto que la NARES podía ser una fase temprana de la EREA. La etiopatogenia es desconocida, pero algunos estudios describen la existencia de una hiperexcitabilidad  $\beta$ -adrenérgica debida a un estado de estrés que se traduce en trastornos vasculares de tipo congestivo, favorecedores de edema o de anoxia tisular, y ésta daría lugar a que los mastocitos locales liberasen mediadores proinflamatorios con poder quimiotáctico para los eosinófilos, sin intervención de la IgE.

Se puede detectar la presencia de un infiltrado inflamatorio que, en muchos casos, suele responder favorablemente al tratamiento con corticoides, su eficacia terapéutica puede verse potenciada con la asociación de antihistamínicos.

- **Rinitis inducida por factores irritantes:** Los más frecuentes son los cambios de temperatura, al aire frío y seco, el ejercicio físico, la exposición lumínica, la ingesta de alcohol, la polución, la humedad ambiental, los olores y vapores irritantes (humo de tabaco, cloro de las piscinas, disolventes, etc.)

- **Rinitis emocional:** El estrés, las emociones y la excitación sexual, en algunos pacientes, producen un reflejo exagerado que partiendo directamente desde el hipotálamo, produce una hiperestimulación del sistema nervioso autónomo.
- **Rinitis gustatoria:** alimentos como los picantes, las especias, el vinagre, la cebolla, la mostaza, y las bebidas alcohólicas, producen una estimulación de los receptores parasimpáticos nasales y los receptores sensitivos de la boca y orofaringe, desencadenando síntomas como la aparición súbita de rinorrea acuosa. Esta reacción no está mediada por IgE, ni se produce una degranulación de mastocitos, siendo inhibida por la atropina.
- **Mastocitosis nasal:** enfermedad basofílica metacromática de etiología desconocida, es poco frecuente y su diagnóstico es histológico, con infiltración de mastocitos sin eosinofilia. Los síntomas son similares al resto de rinitis pero con escaso prurito nasal. El tratamiento consiste en corticoides tópicos y/o sistémicos.
- **Rinitis secundaria a alteraciones anatómicas:** traumatismos nasales previos, ya sean quirúrgicos o accidentales, sin secuelas o deformidades, las desviaciones y los espolones septales, la concha bullosa y la hipertrofia de cornetes, producen zonas de contacto entre las paredes nasales y son causa de una reacción secretora vasomotora, produciendo una hiperreactividad nasal localizada que puede ser inducida por la estimulación directa de las terminaciones nerviosas parasimpáticas de la mucosa nasal, resultado de los cambios anatómicos producidos por el traumatismo.

Los Neuropeptidos juegan también un papel importante en estas rinitis a través de reflejos locales y pueden causar cefaleas.

- **Rinitis no alérgica en enfermedades sistémicas:** (Tabla 9), el diagnóstico y manejo de la enfermedad primaria es fundamental.

<b>Tabla 9. Etiología secundaria de rinitis no alérgica</b>
<p><b><i>Enfermedades endocrinas</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Acromegalia</li> <li>➤ Hipotiroidismo</li> <li>➤ Embarazo</li> </ul>
<p><b><i>Enfermedades autoinmunes</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Síndrome de Sjögren</li> <li>➤ Lupus eritematoso sistémico</li> <li>➤ Policondritis</li> <li>➤ Síndrome de Churg-Strauss</li> </ul>
<p><b><i>Otras</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Fibrosis quística</li> <li>➤ Síndromes de disfunción ciliar</li> <li>➤ Sarcoidosis</li> <li>➤ Inmunodeficiencias</li> <li>➤ Amiloidosis</li> <li>➤ Síndrome de fatiga crónica</li> </ul>

Otra causa poco frecuente como la fístula de líquido cefalorraquídeo, puede simular una rinitis y se presenta fundamentalmente como complicación de cirugías nasosinusales.

- **Rinitis Idiopática (RI):** Es un término que engloba a pacientes con síntomas nasales de causa desconocida y su diagnóstico se establece por exclusión (6,139). Se han utilizado diferentes términos para catalogar este tipo de rinitis: rinitis no infecciosa ni eosinofílica, rinitis perenne no alérgica ni infecciosa, rinitis no alérgica perenne, rinitis intrínseca y rinitis vasomotora; éste último nombre debería reservarse para los casos producidos por un mecanismo neurogénico o alteración vascular, los cuales no pueden ser demostrados en la mayoría de pacientes.

<b>Tabla 10. Criterios clínicos de rinitis idiopática (142)</b>
<p><b><i>Enfermedad crónica con alguno de los siguientes síntomas:</i></b></p> <p>Síntomas principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstrucción nasal</li> <li>• Rinorrea</li> </ul> <p>Otros síntomas asociados:</p> <p style="padding-left: 40px;">Goteo postnasal (en ausencia de reflujo gastroesofágico), carraspeo, tos, disfunción trompa de Eustaquio (presión ótica, dolor), estornudos, hiposmia, presión facial/cefalea</p>
<p><b><i>Síntomas perennes, persistentes, estacionales o producidos por estímulos:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aire frío, cambios en humedad, temperatura o presión atmosférica</li> <li>• Olores fuertes, contaminantes y químicos</li> <li>• Ejercicio, alcohol</li> </ul>
<p><b><i>Otras características:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los síntomas estacionales se relacionan con cambios de temperatura, humedad o presión</li> <li>• Puede existir uno o más desencadenantes</li> <li>• Ratio de incidencia mujer&gt;varón</li> <li>• Inicio en edad adulta</li> <li>• Prick/IgE específica a aeroalérgenos negativos</li> <li>• Pruebas de provocación nasal / IgE específica nasal negativas (1)</li> </ul>
<p><b><i>Descartar causas conocidas de rinitis, tales como:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rinosinusitis crónica-poliposis, NARES</li> <li>• Enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs</li> <li>• Rinitis infecciosas, alteraciones anatómicas</li> <li>• Efectos secundarios de medicamentos (rinitis medicamentosa)</li> <li>• Embarazo</li> <li>• Fístula de líquido cefalorraquídeo</li> <li>• Rinitis alérgica local (1)</li> </ul>

Se han propuesto criterios diagnósticos (Tabla 10) y de exclusión para intentar definir a este grupo de pacientes con RI:

- a) La puntuación mínima necesaria para ser diagnosticado de RI es presentar periodos de prurito nasal, rinorrea, estornudos y/o obstrucción nasal durante al menos 1 hora/día o al menos 5 días en un periodo de 14 días (141).
- b) **Hiperreactividad nasal:** es una característica de la RI, pero también la pueden presentar en cierta medida sujetos normales y pacientes con rinitis alérgica. Por ello se han realizado grandes esfuerzos en intentar descubrir alguna sustancia irritante inespecífica que pueda ser utilizada en test de provocación nasal para discriminar entre pacientes con RI y sujetos normales.

La provocación con histamina proporciona buenos resultados en el diagnóstico de hiperreactividad inespecífica en pacientes con rinitis y asma bronquial alérgico, pero no es útil para diferenciar entre RI y sujetos normales. La metacolina es capaz de discriminar entre RI con rinorrea persistente y sujetos normales, pero no en pacientes con RI y obstrucción nasal como síntoma principal. Se ha propuesto un método estandarizado de provocación intranasal con aire frío y seco que establece una distinción razonable entre pacientes con RI y sujetos sanos. Este produce un incremento en la secreción mucosa y en la obstrucción nasal dosis dependiente en pacientes con RI pero no en sujetos normales (143).

Los principales mecanismos neurogénicos propuestos son:

- a) **Alteración del equilibrio neurovegetativo:** se produciría una hiperactividad del sistema parasimpático colinérgico y/o hipoactividad del sistema simpático. En condiciones normales existe un tono basal simpático que proporciona una estimulación constante de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos. Una disminución de la actividad del sistema simpático produce obstrucción nasal; por el contrario, la estimulación de las fibras colinérgicas produce hipersecreción y dilatación de los vasos, lo que se traduce en rinorrea.



- b) Hiperactividad del sistema no-adrenérgico/no-colinérgico:** se basa en el efecto beneficioso que produce el tratamiento intranasal con capsaicina en estos pacientes. La capsaicina (8-metil-N-vanilil-6-nonenamida) es un compuesto extraído de los pimientos rojos picantes, que desensibilizan e incluso degeneran las fibras sensitivas C o receptoras del dolor.
- c) Hiperestesia o disestesia del sistema nervioso central (SNC):** una baja regulación funcional o numérica de las fibras sensitivas C podría explicar los efectos beneficiosos del tratamiento intranasal con capsaicina en estos pacientes. La hiperestesia del SNC podría estar inducida por un círculo vicioso de irritantes medioambientales y cambios en las condiciones atmosféricas que fuesen percibidos como estimuladores irritantes a nivel del SNC, cuya respuesta protectora sería la aparición de rinorrea, congestión vascular y estornudos.
- d) Liberación de óxido nítrico (NO)-sintetasa:** su alta concentración en las células del músculo liso vascular de los senos cavernosos de pacientes con RI podría ser el resultado de una liberación antidrómica local de Neuropeptidos por parte de las fibras sensitivas de la mucosa nasal, a través de un mecanismo dependiente del AMP-cíclico, produciendo congestión nasal.

Otro mecanismo fisiopatológico propuesto para la RI es la existencia de un **proceso inflamatorio crónico** de naturaleza inmunológica. La evidencia en los estudios publicados es contradictoria. Por un lado, en dos estudios (144,145) no se encontraron diferencias significativas en el número de linfocitos, células presentadoras de antígeno, eosinófilos, macrófagos, monocitos y mastocitos de las biopsias de mucosa nasal entre pacientes con RI y controles normales. Por el contrario Powe y col. (146) encontraron una cantidad significativamente mayor de mastocitos y eosinófilos en pacientes con RI (y con rinitis alérgica) comparando con controles sanos en piezas quirúrgicas de turbinectomía. Las discrepancias en estos estudios pueden deberse a que los pacientes del grupo de Powe y col. presentaban una patología más severa y además se estudió la pieza completa de mucosa nasal tras turbinectomía y no una pieza de biopsia de mucosa nasal.

### 3.3.4. DIAGNÓSTICO

Se basa en los síntomas del paciente, aunque es imprescindible realizar diferentes pruebas que nos ayuden a diferenciar las rinitis alérgicas de las no alérgicas. Se han señalado como síntomas y signos indicadores de RNA:

- Edad (>35 años)
- Sexo femenino para ciertos tipos de RNA
- Ausencia de historia familiar
- Respuesta a olores fuertes y perfumes
- Escaso prurito
- Obstrucción nasal (como síntoma fundamental)
- Rinorrea y cefalea

Las pruebas diagnósticas consisten en exploraciones complementarias alergológicas *in vivo* frente a los aeroalérgenos habituales y los desencadenantes específicos de cada tipo y pruebas *in vitro* como la IgE sérica total, que habitualmente será normal, y de IgE específicas, que resultarán negativas. También pueden realizarse pruebas de provocación nasal inespecífica para determinar la hiperreactividad nasal. Es recomendable realizar la rinoscopia anterior y la endoscopia nasal para evaluar la anatomía nasal, evidenciando la existencia de desviación septal, hipertrofia turbinal o presencia de costras, y valorar el aspecto de las secreciones. Se puede realizar un frotis nasal para determinar la presencia de eosinófilos; en el síndrome de NARES, pueden encontrarse eosinófilos en la mucosa y en las secreciones nasales, siendo la biopsia nasal mejor que el frotis. Si existe sospecha de poliposis nasosinusal o de sinusitis etmoidal se han de utilizar técnicas de imagen como la TAC.

En el caso del diagnóstico diferencial con RAL, es imprescindible realizar un TPN con alérgenos siguiendo métodos protocolizados y extractos bien caracterizados.

### 3.3.5. TRATAMIENTO

El tratamiento, en aquellos pacientes en los cuales la sintomatología sea secundaria a una causa conocida, consistirá en controlar o evitar ésta. Pero, en la mayoría de estos pacientes no es posible conocer la causa exacta, o bien ésta no tiene tratamiento específico y, en estos casos, el tratamiento se basará en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados y en el control de los síntomas. Se recomienda la modificación de hábitos de vida, la supresión del tabaco, del café e irritantes, mantener un número de horas de sueños adecuadas y la práctica habitual de ejercicio físico. En caso de no ser conocidos los agentes causales, los lavados nasales periódicos con solución salina isotónica a temperatura ligeramente superior a 36°C pueden ayudar a limpiar o reducir los irritantes de la mucosa nasal y a restituir su osmolaridad normal.

El tratamiento farmacológico dependerá de los síntomas predominantes, siendo posible utilizar medicamentos de amplio espectro para tratar todo el cortejo sintomático u otros específicos para cada síntoma. Los corticoides intranasales (CIN) son los fármacos más eficaces y de primera línea en el tratamiento de la rinitis moderada-grave, se pueden utilizar antihistamínicos, descongestionantes orales, anticolinérgicos, según las características del cuadro clínico teniendo en cuenta la eficacia y los efectos farmacológicos descritos anteriormente en el capítulo de RA. En los últimos años se ha iniciado el tratamiento con capsaicina intranasal que activa, principalmente, las fibras C desmielinizadas de los nociceptores, su aplicación local provoca una desensibilización neuronal que afecta a diversos tipos de estímulos (químicos, térmicos y estimulación mecánica), son necesarios varios días o semanas para alcanzar la desensibilización.

## II. JUSTIFICACIÓN



Las enfermedades alérgicas se consideran una pandemia del siglo XXI y entre ellas la rinitis, que es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal altamente prevalente, afecta a más del 20% de la población general (1) y se caracteriza por síntomas nasales como rinorrea anterior/posterior, estornudos, obstrucción nasal y/o prurito nasal. Desde el punto de vista etiológico, la rinitis no infecciosa ha sido tradicionalmente clasificada como alérgica y no alérgica, su diagnóstico se ha basado en la historia clínica, respuesta a las pruebas cutáneas (PC) y niveles de sIgE (IgE específica) sérica a aeroalérgenos (2). Sin embargo, estudios recientes sugieren que éste enfoque es incompleto debido a que pacientes previamente diagnosticados de rinitis no alérgica (RNA) o rinitis idiopática (RI) podrían ser clasificados en la actualidad como rinitis alérgica local (RAL) (3,4).

En la práctica clínica habitual se diagnostican pacientes de RI al no presentar evidencias de atopia mediante pruebas cutáneas e sIgE sérica. El abordaje diagnóstico requiere una evaluación alergológica nasal más completa en todos los pacientes con una historia clínica sugestiva de RA pero con respuesta negativa a PC y anticuerpos sIgE, o en aquellos pacientes con una historia clínica discordante (6,137). El diagnóstico de RAL puede confirmarse en base a una respuesta positiva al TPN, la detección de sIgE nasal o ambos en ausencia de atopia sistémica.

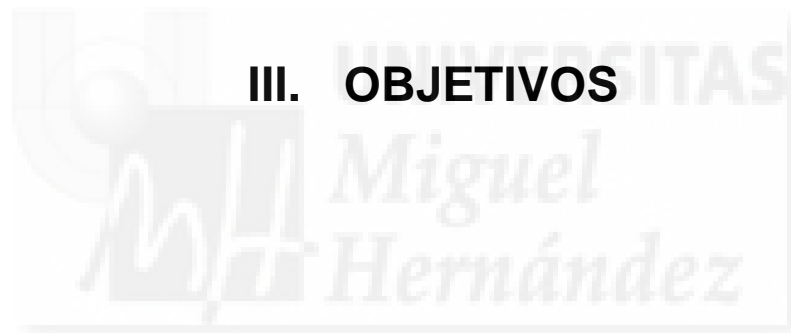
En estudios realizados recientemente, el 47-62.5% de los pacientes previamente diagnosticados de RNA o RI, actualmente se catalogan con un nuevo término: Rinitis alérgica local (RAL) o entopia, ya que a pesar de la respuesta negativa a aeroalérgenos en las PC y la sIgE sérica, varios estudios han demostrado que responden positivamente al Test de provocación nasal con alérgenos (TPNA) comunes incluyendo ácaros del polvo doméstico, polen de gramíneas y olivo, y posiblemente a otros alérgenos (7).

Es fundamental la correcta diferenciación entre RAL y RNA para elegir la mejor opción terapéutica. Los pacientes con RAL podrían beneficiarse de tratamiento específico con inmunoterapia como se ha evidenciado en estudios realizados por Rondon y colaboradores (127,137).

Estos hallazgos nos conducen a la necesidad de ampliar los conocimientos y realizar una evaluación más adecuada y completa en pacientes de nuestra zona con estudio alergológico inicial negativo mediante pruebas cutáneas e IgE sérica, realizando un protocolo diagnóstico en el que se incluya el test de provocación nasal, lo cual nos permitirá establecer la prevalencia de RAL en un área determinada, conocer sus características clínico-epidemiológicas y elegir el tratamiento más adecuado en cada caso.



### III. OBJETIVOS



**1. Objetivo principal:**

Determinar la prevalencia de Rinitis Alérgica Local (RAL) en un área geográfica definida (Comarca de L'Alacantí), por medio de la realización de un protocolo diagnóstico que incluye el test de provocación nasal con alérgenos, en pacientes con clínica sugestiva de etiología alérgica pero con pruebas cutáneas e IgE sérica negativas.

**2. Objetivos secundarios:**

- 2.1. Evaluar la respuesta al test de provocación nasal con alérgenos en pacientes con síntomas sugestivos de rinitis alérgica pero con pruebas cutáneas e IgE sérica negativas a aeroalérgenos habituales.
- 2.2. Estudiar las características demográficas y clínicas de los pacientes con rinitis alérgica local, comparando con los pacientes que resultan negativos al test de provocación nasal.
- 2.3. Determinar los alérgenos implicados en la rinitis alérgica local y establecer su frecuencia.



#### **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

*MH* Miguel  
Hernández

## **1. SUJETOS DE ESTUDIO**

### **1.1 . Ámbito de estudio**

El estudio se ha realizado en el Servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA). Este hospital es el centro de referencia para el estudio de patologías alérgicas en la Comarca de L'Alacantí.

### **1.2. Grupo de estudio**

Se evaluaron 96 sujetos mayores de 18 años que acudieron al Servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Alicante, consultando por síntomas de rinitis y con resultado negativo a aeroalérgenos en las pruebas cutáneas por prick test y en sIgE sérica.

Se obtuvo el consentimiento informado y voluntario de todos los sujetos participantes en el estudio, una vez que se les explicó el mismo y tuvieron la oportunidad de realizar preguntas. El documento fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital.

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años con sintomatología de rinitis estacional o perenne. Pruebas cutáneas a Aeroalérgenos habituales con resultado Negativo.
- sIgE sérica a Aeroalérgenos habituales Negativa.
- Conocimiento de la hoja de información del estudio y que aporten su consentimiento informado.

#### **Criterios de exclusión:**

- Mujeres en período de gestación o lactancia.
- Enfermedades inmunológicas, endocrinológicas u oncológicas.
- Rinosinusitis crónica y/o Poliposis nasal.
- Infecciones respiratorias en las 4 semanas previas.

- Haber recibido tratamiento con antihistamínicos sistémicos o corticoides tópicos nasales en las dos semanas previas al test de provocación nasal.
- Haber recibido tratamiento con vasoconstrictores nasales en la semana previa al test de provocación nasal.
- Haber recibido tratamiento con corticoides sistémicos en los tres meses anteriores al estudio.
- Haber recibido tratamiento con fármacos inductores de rinitis en los tres meses anteriores al estudio: aspirina, AINEs, hipotensores (hidralazina, metildopa, reserpina, IECA,  $\beta$ -bloqueantes sistémicos), neurolépticos y estimuladores del sistema nervioso central (tioridazina, clorpromazina, haloperidol, cocaína y anfetaminas), guanetidina, fentolamina, antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos,  $\beta$ -bloqueantes intraoculares, vasoconstrictores nasales y anticonceptivos orales.

**Criterios de retirada:**

- Abandono voluntario del paciente.
- Incapacidad del paciente para la correcta realización del test de provocación nasal, rinometría acústica y/o escala visual analógica (EVA) de síntomas nasales y oculares.

## 2. MÉTODOS

### 2.1. Historia Clínica

Se realizó una anamnesis a todos los pacientes para conocer la sintomatología y poder clasificarlos en rinitis persistente o intermitente, teniendo como guía los criterios diagnósticos del consenso ARIA (2), que se describen a continuación:

- “Rinitis Intermitente” significa que los síntomas están presentes:
  - Menos de 4 días a la semana.

- O durante menos de 4 semanas consecutivas.
- “Rinitis Persistente” significa que los síntomas están presentes:
  - Más de 4 días a la semana
  - Y más de 4 semanas.

Durante la realización de la historia clínica se recogieron los siguientes datos demográficos y clínicos: sexo, edad, antecedentes familiares de atopia, tabaquismo, frecuencia de los síntomas y su carácter estacional o perenne, edad de comienzo de los síntomas, años de evolución, comorbilidad o asociación a otras enfermedades (conjuntivitis, asma bronquial), ocupación laboral, características de la vivienda (convivencia con animales, zonas de humedad, alfombras, etc.) y se realizó el cuestionario de calidad de vida ESPRINT 15.

## 2.2. Pruebas cutáneas

Se realizaron pruebas mediante técnica de prick-test según las normas de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI), con extractos estandarizados en unidades biológicas y utilizando lancetas especiales para pruebas cutáneas.

Los aeroalérgenos utilizados fueron: ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*), hongos ambientales (*Alternaria alternata* y *Aspergillus fumigatus*), pólenes (*Gramíneas*, *Cupressus sempervirens*, *Olea europea*, *Platanus acerifolia*, *Artemisa*, *Salsola kali* y *Parietaria judaica*) y animales domésticos (epitelio de perro y gato).

La técnica del prick test consiste en la aplicación de una gota del extracto antigénico sobre la piel de la superficie volar del antebrazo, para la posterior introducción en la epidermis del paciente de una pequeña proporción del producto, por medio de la punción de la piel con una lanceta. A los 20 minutos se realiza la lectura, considerándose como resultado positivo la aparición de una respuesta de habón y eritema de un tamaño similar al del control positivo (histamina 10mg/ml), con respuesta negativa al control con suero fisiológico.

### **2.3. Cuantificación de IgE total e IgE específica en suero y determinación de eosinófilos en sangre periférica**

Se realizó la determinación de IgE total por medio de un inmunoensayo automatizado de electroquimioluminiscencia en el sistema COBAS e602 de la casa ROCHE (Alemania) y de IgE específica (sIgE) sérica a los neuroalérgenos habituales mediante fluoroenzimoinmunoanálisis automatizado: ImmunoCAP, realizado en el PHADIA 250 de la casa ThermoFisher Scientific (USA), en todos los pacientes incluidos en el estudio.

La mayoría de los ensayos comerciales para determinación de **IgE total** son inmunoanálisis no competitivos de doble anticuerpo (de tipo sándwich) con un anticuerpo marcado. Esta técnica se basa en la utilización de un primer anticuerpo (anti-IgE) unido a un soporte sólido, que recibe la muestra problema, y un segundo anticuerpo (anti-IgE dirigido frente a otros epítomos de la IgE), unido a un marcador. Actualmente, los marcadores isotópicos (radioinmunoanálisis, RIA) han caído en desuso, habiendo sido desplazados por los sistemas que usan marcadores enzimáticos (enzimoinmunoanálisis, ELISA), en los cuales la cantidad de señal emitida (unidades de señal de fluorescencia, quimioluminiscencia o densidad óptica) es proporcional a la cantidad de IgE humana que está fijada entre los anticuerpos de captura y de detección.

Las concentraciones de IgE varían con la edad. Los niveles séricos de IgE total en la sangre del cordón son bajos, generalmente inferiores a 2kUI/L, aumentan gradualmente y alcanzan las cifras máximas hacia los 10 o 12 años de edad. Además de la edad, los valores de IgE presentan diferencias en función del sexo, del hábito tabáquico, del consumo de alcohol, la raza, la genética, el estado inmunológico y en algunas enfermedades. Se han demostrado niveles más elevados en varones, en fumadores, en sujetos con un consumo alto de alcohol y en los individuos de raza negra. Los niveles de IgE son mayores en los individuos alérgicos, en pacientes con asma y en aquellos con dermatitis atópica. Sin embargo, la dispersión de los valores es muy amplia y, generalmente, se produce gran superposición en los rangos de IgE, que hace difícil establecer los límites precisos de los “valores normales” y limita la utilidad diagnóstica de la cuantificación de IgE sérica total.

Si bien, se considera que los niveles elevados de IgE total indican una alta probabilidad de sensibilización, los niveles de IgE bajos no descartan la sensibilización a neumoalérgenos comunes, es decir, tiene un mejor valor predictivo positivo que negativo.

Debe tenerse en cuenta la fluctuación de las cifras de IgE de los sujetos atópicos en determinadas circunstancias, como la época del año en los pacientes polínicos o el tratamiento con inmunoterapia, a la hora de interpretar los resultados. También debe considerarse la existencia de otras situaciones que puedan producir una IgE sérica elevada, especialmente las parasitosis por helmintos intestinales.

El primer método empleado para la determinación de **IgE sérica específica** fue el RAST (Radio-alergo-sorbent test) del laboratorio Pharmacia. Actualmente existen otros muchos aunque, en nuestro medio, quizás el más utilizado es el CAP, una modificación del RAST que le aventaja en sensibilidad, manteniendo una adecuada especificidad.

Las técnicas de detección de IgE específica se clasifican en cuatro tipos, según el material alérgico utilizado: 1) un extracto completo de una fuente biológica, es decir, una mezcla no fraccionada de proteínas alérgicas y no alérgicas, polisacáridos y lípidos obtenidos por extracción de una fuente alérgica (por ejemplo, de una especie concreta de ácaros o del polen de olivo; 2) un componente alérgico purificado, es decir, una molécula que capta IgE, derivada de una determinada fuente alérgica (p. ej., Der p 1 u Ole e 1); 3) una mezcla de extractos completos (p. ej., una mezcla de extractos de diversos pólenes) y 4) una mezcla de componentes purificados. Los dos últimos supuestos corresponden a técnicas de cribado en el diagnóstico. A este respecto, estudios realizados con una mezcla de componentes de componentes purificados de neumoalérgenos (Phadiatop®) para el diagnóstico de alergia respiratoria, o para el de la alergia infantil utilizando, además, mezclas de alérgenos alimentarios, muestran una eficacia diagnóstica muy elevada con valores de sensibilidad, especificidad y predictivos por encima del 85%.

Los **eosinófilos** son células leucocitarias producidas en la médula ósea y habitualmente constituyen menos del 3% de la población leucocitaria sérica. La cifra de eosinófilos varía fisiológicamente durante el día, de modo que es menor por la mañana y alcanza un pico máximo por la noche, en relación con la producción de corticoides endógenos. La eosinofilia se define como la presencia en sangre periférica de un número mayor de 500 eosinófilos/mm<sup>3</sup>. Se han definido tres niveles según la importancia de la eosinofilia: Leve (500-1.500 eosinófilos/mm<sup>3</sup>); moderada (1.500-5.000/mm<sup>3</sup>) y grave (> 5.000/mm<sup>3</sup>). Los eosinófilos pueden estar aumentados en pacientes con enfermedades alérgicas pero también están implicados en diversos cuadros como las parasitosis, enfermedades reumatológicas, procesos tumorales, trastornos inmunológicos, patología gastrointestinal, enfermedades cutáneas, eosinofilia pulmonares y cistitis eosinofílica. Aunque es posible encontrar eosinofilia periférica en los pacientes con rinitis alérgica, es más sensible la presencia de eosinofilia nasal. Aumenta el número de eosinófilos en los alérgicos al polen durante la estación polínica y tras la realización de provocaciones nasales específicas con el alérgeno.

#### 2.4. Rinometría acústica

Se utilizó la rinometría acústica para valorar la respuesta de cada paciente al test de provocación nasal.

Es un método objetivo, sencillo y rápido que permite medir las dimensiones de la cavidad nasal. La técnica, basada en el análisis de la reflexión del sonido, permite el cálculo de las áreas de sección transversa y el volumen de toda la fosa nasal, o de cualquier segmento que interese estudiar, en función de la distancia desde la narina.

La rinometría acústica puede aplicarse en el estudio de todas las patologías nasales donde interese cuantificar el grado de permeabilidad y/o obstrucción nasal que pueden relacionarse con dismorfia septal, hipertrofia de cornetes, rinitis o poliposis nasal. Su mayor utilidad radica en medir los cambios que sufre la mucosa nasal para monitorizar las pruebas de provocación nasal o valorar la respuesta de la mucosa nasal a fármacos. También es útil para el seguimiento de las patologías durante cortos períodos de tiempo.

En el caso de las pruebas de provocación nasal, se mide la congestión turbinal por el alérgeno estudiado, y en este caso ha desplazado a la rinomanometría anterior.

Equipamiento utilizado en este trabajo de tesis: SER 2000 rhinometer (Rhinometrics, Denmark).



**Figura 18. Rinómetro acústico y material accesorio**

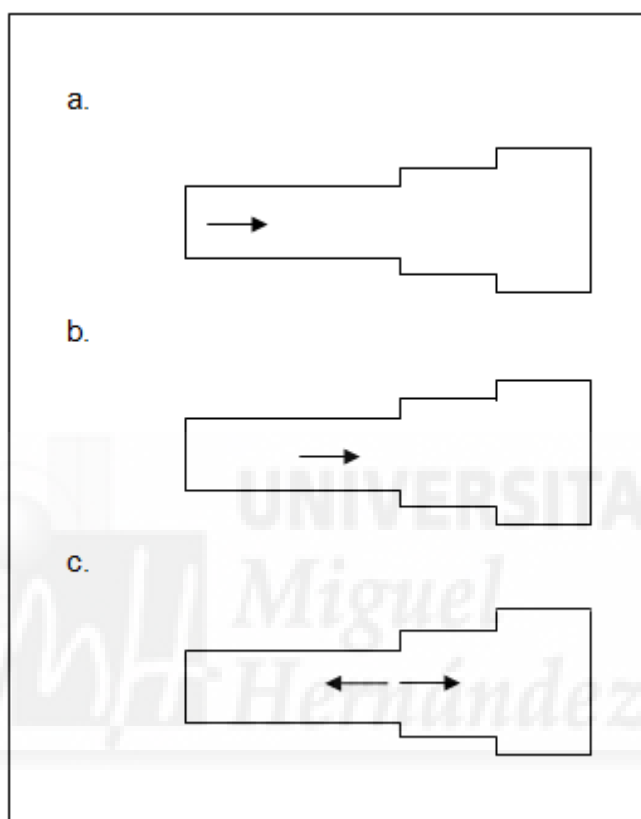
**Bases físicas:** Una onda acústica es en parte reflejada y en parte refractada cuando hay un cambio de impedancia en el medio en el que se desplaza, trasladando esto al rinómetro (figura 19):

- a. La bujía genera un pulso acústico.
- b. Mientras el área de sección del tubo se mantiene constante, la onda sonora no se refleja.
- c. Cuando cambia el área de sección, y con ello la impedancia, una parte de la onda sonora es reflejada y otra es refractada.



**Figura 19. Bases físicas de la rinometría acústica.**

Generación de la onda reflejada en función del cambio de impedancia.



**Recomendaciones técnicas y procedimiento estándar:**

A continuación se describe un resumen de las recomendaciones sugeridas por el *International Standardization Committee on Objective Assessment of Nasal Airway* para la estandarización de la rinometría (147):

1. Se puede mejorar la fiabilidad de las medidas a través de promediar registros individuales repetidos en un mismo paciente. Se descartan los registros claramente artefactados para promediar los aceptados. Es recomendable no mirar la pantalla cuando se obtienen los diferentes registros para evitar que el posible error de medida del primer registro de perpetúe.

2. Los adaptadores recomendados son los anatómicos, dado que está demostrado que son los que menos deforman el vestíbulo nasal. Sin embargo, en los casos en los que la medida del vestíbulo o la válvula sea de poca importancia, puede ser lícito utilizar los adaptadores cónicos.
3. Los rinómetros para uso pediátrico tienen sus adaptadores específicos. La rinometría en cavidades pequeñas tiene una mejor resolución espacial, porque se pueden utilizar frecuencias más altas del espectro acústico, que son mejores “medidoras”.
4. Todo rinómetro tiene que cumplir unos requisitos de fiabilidad y repetibilidad que han de estar garantizados por el fabricante.
5. En el momento de publicar los resultados, se recomiendan las siguientes medidas. Área y distancia de las dos primeras escotaduras *I-notch* (*isthmus* área) y *C-notch* (parte anterior del cornete inferior). El volumen de la fosa debe expresarse entre el 0 y los 5 primeros centímetros, de manera que se obvian los segmentos más posteriores y así se evita la influencia de los senos paranasales. Para el registro de los cambios de la mucosa nasal se recomienda el registro del volumen nasal entre el 2<sup>o</sup> y 5<sup>o</sup> centímetros.
6. El procedimiento de registro se ha de realizar siguiendo un protocolo estandarizado:
  - a. El paciente debe estar en reposo y aclimatado al ambiente unos 15 a 30 minutos antes de las mediciones. Sentado, no en decúbito. No debe haber ingerido ni haberse aplicado ningún tipo de medicación que modifique la fisiología nasal durante los tres días previos a la prueba. Debe quitarse las gafas en caso de llevarlas. Se le ha de explicar lenta y claramente todo el procedimiento. El paciente debe estar en “respiración contenida” (apnea) durante las mediciones con la finalidad de obviar la influencia que producen las presiones inspiratorias y espiratorias durante el registro.

- b. El lugar de la prueba tiene que estar bajo unas condiciones de temperatura y humedad relativa constantes. Si se producen variaciones, se debe de calibrar de nuevo el aparato. Se han de rechazar los registros con ruido ambiental superior a 60 db, porque pueden distorsionar el registro.
- c. El explorador tiene que seguir un buen entrenamiento hasta que consiga obtener registros repetidos, que tengan un coeficiente de variación inferior al 5% en narices descongestionadas.
- d. El adaptador nasal ha de aplicarse bajo un ángulo y presión constante que no distorsione la narina. La abertura del adaptador nasal tiene que ser igual o superior a la narina. Debe utilizarse siempre el mismo adaptador durante el seguimiento de las mediciones. Para asegurar un correcto sellado, se puede aplicar vaselina pastosa en el margen del bisel del adaptador.

***Repetibilidad y reproductibilidad:***

La **repetibilidad** se define como la similitud en los registros realizados sucesivamente por la misma persona, siguiendo el mismo método, utilizando el mismo instrumento, el mismo lugar y en las mismas condiciones ambientales, en un momento consecutivo al siguiente.

La **reproductibilidad** se define como la similitud en los resultados cuando los registros son realizados por el mismo examinador, pero en diversas situaciones en las que se modifican diferentes variables como pueden ser el método de medida, instrumento de medida, el ruido y la presión ambiental, la calibración o el día.

Los estudios de validación demuestran que tanto la repetibilidad como la reproductibilidad de la rinometría acústica es muy buena, esto la hace una prueba muy válida para la aplicación clínica.

**Artefactos y errores durante las mediciones:**

Se pueden clasificar en cuatro categorías: relativas al explorador, al sujeto explorado, al instrumental y, por último, a las condiciones ambientales. Sin duda, la principal fuente de errores es la que depende del explorador, las otras causas son cuantitativamente menos distorsionantes.

1. Causas atribuibles al explorador: el punto clave para obtener un registro fiable y reproducible es la interfase entre el adaptador nasal y la narina. El ángulo, la presión y el sellado entre ellos tienen que ser "perfectos". Una fuga de energía conduce a una sobreestimación del registro, mientras que una excesiva presión del adaptador sobre la narina conduce a un hundimiento del ala nasal que se traduce en una infravaloración del registro en las áreas del segmento anterior de la fosa. Los rinómetros actuales disponen de un mecanismo que informe de la correcta presión del adaptador. Sin embargo, la aplicación de vaselina en el extremo nasal del adaptador para facilitar la hermeticidad mejora la reproductibilidad. Los cambios en el ángulo producen también registros poco reproducibles.
2. Causas debidas al sujeto explorado: el cambio de la postura, los movimientos del paladar, la no aclimatación del paciente al lugar de la prueba, así como cambios respiratorios bruscos durante la realización de la prueba generan errores de registro. Una correcta y detallada explicación previa a la realización de la prueba corrige en gran manera este defecto.

La influencia que ejercen los senos paranasales en el registro rinométrico ha sido exhaustivamente estudiada por Hilberg et al. (148). Estos autores demuestran que el seno maxilar puede contribuir a incrementar las áreas de la zona posterior de la fosa y del cavum, especialmente durante la vasoconstricción (aumenta la permeabilidad del ostium maxilar).

3. Causas atribuibles a las condiciones ambientales: tales como el ruido externo (>60 db), cambios de temperatura o los cambios de presión producidos durante la respiración o deglución (alteran las emisiones del micrófono). Se recomienda que las mediciones se realicen dentro de un ambiente estable.
4. Factores que dependen del instrumental: la causa de error más frecuente atribuible al instrumental es la falta de calibración del rinómetro. Es necesaria una calibración diaria del rinómetro, así como la comprobación del registro obtenido respecto a un modelo de nariz estándar.

Los adaptadores nasales cónicos intranasales, que se utilizaban antes de que se universalizaran los adaptadores anatómicos, podían aumentar las dimensiones naturales de la fosa. La aplicación de los adaptadores anatómicos reduce la ATM de un 10 a un 15%.

#### **Fiabilidad:**

Se define como la concordancia de los resultados obtenidos de la curva rinométrica y los resultados reales de la fosa nasal o del modelo artificial en que se han tomado. La fiabilidad depende en gran medida de 3 factores:

1. Distancia: la fiabilidad decrece con la distancia. Esto se debe al algoritmo de funcionamiento del rinómetro, que es acumulativo. El cálculo del área de sección de un punto concreto parte del cálculo del punto inmediatamente anterior, de manera que el pequeño error que se genera en cada punto se acumula al punto siguiente.

Esta acumulación de errores conduce a una menor fiabilidad a medida que incrementa la distancia. Además, a partir del 5º centímetro puede afectarse el registro por la influencia de los senos paranasales.

2. Grado de obstrucción que produce el obstáculo: la fiabilidad del registro que se encuentra detrás de una gran obstrucción está infravalorada. Se acepta que para aplicación asistencial, constricciones no superiores a  $0,28-0,35 \text{ cm}^2$  no interfieren de forma significativa las medidas de las

áreas posteriores a una gran constricción en adultos. En niños el valor es de  $0,1 \text{ cm}^2$ .

3. La relación que existe entre las dimensiones del adaptador y de la fosa nasal también puede afectar la fiabilidad del registro. Hay que utilizar el adaptador específico para cada segmento de edad.

### ***Interpretación del registro:***

El registro es una gráfica bidimensional que relaciona el área de sección transversa en  $\text{cm}^2$  en función de la distancia en centímetros.

La forma de la curva área/distancia de una fosa normal en situación basal se caracteriza por unas áreas de sección transversas que aumentan progresivamente en dirección anteroposterior. En el segmento anterior aparecen de forma constante dos estrecheces o escotaduras. La primera estrechez o escotadura-I está situada en las inmediaciones del orificio interno del vestíbulo. La segunda estrechez o escotadura-C representa la constricción que produce la cabeza del cornete inferior. En la mayoría de las fosas nasales normales la escotadura más estrecha es la escotadura-C.

A partir de la segunda estrechez, las áreas de sección transversa aumentan lenta y progresivamente.

Los **parámetros de registro** indispensables para definir la curva rinométrica son las dos escotaduras y el volumen nasal hasta el quinto centímetro. Pero, sin duda, el parámetro más importante es la **ATM** (Área sección Transversa Mínima) o MCA (Minimal Cross-section Area), que es el área de sección transversa del registro más estrecho de la fosa nasal estudiada y es la que condiciona en mayor medida el flujo de aire que pasa por la fosa.

En general, en la mayoría de fosas, en situación basal la ATM coincide con la escotadura-C. Tras la vasoconstricción, en ocasiones la ATM coincide con la escotadura-I.

***Rinometría acústica en las pruebas de provocación nasal:***

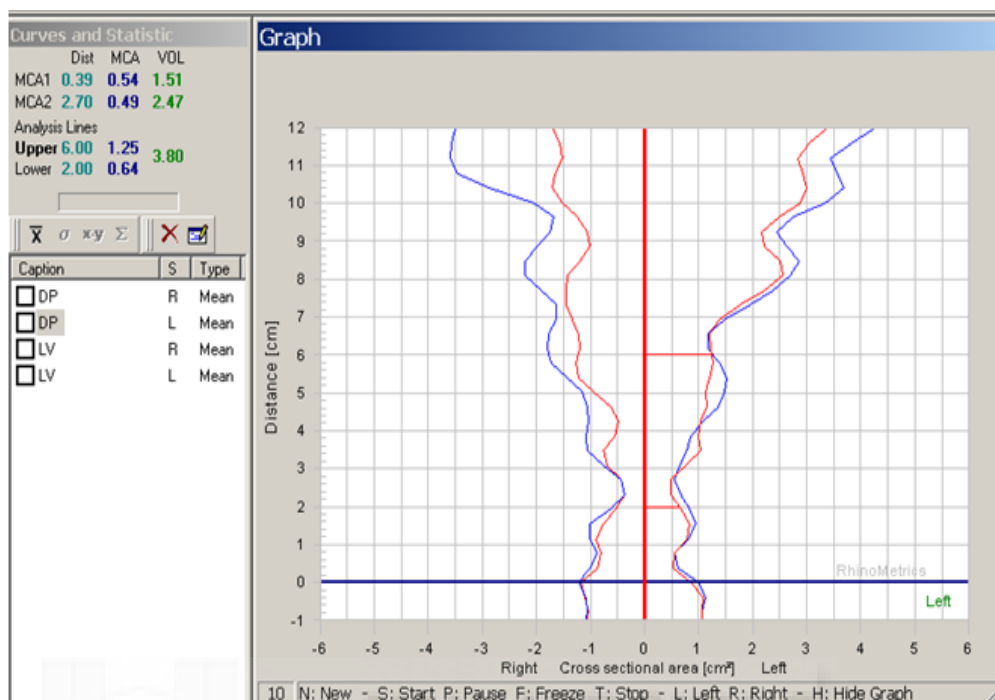
Ésta es la aplicación en la que la rinometría acústica ha encontrado mayor difusión y aceptación. Su facilidad de manejo, la gran sensibilidad en la medida directa de la respuesta turbinal tras la aplicación de la sustancia estudiada, ha hecho que poco a poco se imponga a la rinomanometría en esta aplicación. Sin embargo, todavía no está plenamente establecido ni el parámetro rinométrico ni el porcentaje de reducción para valorar el resultado de la prueba. Reducciones entre el 15 y el 30% de la ATM y un volumen entre el 2º y 5º cm son los más aceptados.

**2.5. Test de Provocación Nasal (TPN) con alérgenos (149)**

Consiste en reproducir de forma controlada la respuesta de la mucosa nasal a la exposición a alérgenos. Está indicada en la sospecha de rinitis alérgica, cuando existen discrepancias o dificultades en la valoración de la historia clínica y las pruebas cutáneas y/o serológicas, en la evaluación del grado de sensibilidad del paciente frente al alérgeno, en estudios de investigación de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la respuesta nasal a alérgenos, en la valoración de la eficacia y seguridad de los fármacos empleados en el tratamiento de la rinitis, y en el estudio etiológico de enfermedades respiratorias alérgicas de origen ocupacional.

***Consideraciones relativas al paciente:***

- El paciente debe recibir información detallada respecto a la prueba y, si está de acuerdo, firmar el documento de consentimiento informado.
- El paciente debe estar en un período asintomático: en el caso de los pacientes con clínica estacional, el TPN debe realizarse fuera de dicho período, y en el caso de sujetos con síntomas perennes debe elegirse el momento en el que el paciente presente los síntomas más leves. Se recomienda posponer la prueba al menos 2-4 semanas tras un período de exacerbación.



**Figura 20. Valoración del TPN con alérgeno mediante rinometría acústica.** Las líneas azules representan la curva de referencia realizada tras la instilación de suero fisiológico. Las líneas rojas corresponden a la curva tras la instilación del alérgeno (en este caso, DP: *Dermatophagoides pteronyssinus*)

- Los medicamentos que pueden modificar la respuesta nasal deben ser interrumpidos con un intervalo de tiempo apropiado:

- Antihistamínicos orales: 48 horas a 1-2 semanas, dependiendo del fármaco.
- Antihistamínicos tópicos: 4-5 días.
- Corticoides nasales: 48-72 horas.
- Corticoides orales: 2-3 semanas.
- Cromoglicato sódico: 1-3 semanas.
- Descongestionantes nasales: 2 días.
- Antidepresivos tricíclicos: 2-3 semanas.



- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): 1 semana.
  - Antihipertensivos tipo reserpina o tipo clonidina: 3 semanas.
- El paciente debe evitar fumar e ingerir alcohol de 24-48h antes del test.
  - En caso de presentar infección respiratoria viral o bacteriana, el TPN debe posponerse 4 semanas.
  - Posponer el TPN 6-8 semanas tras intervención quirúrgica nasal, esta disminuye la reactividad nasal.
  - Evitar realizar el TPN durante el embarazo.
  - No es recomendable realizar el TPN en pacientes con asma no controlado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, o en pacientes con enfermedad cardiopulmonar en quienes está contraindicada la adrenalina.
  - El TPN no es recomendado en pacientes con perforación septal o en casos de obstrucción nasal muy intensa o total, debido a que la evaluación de la obstrucción nasal y la interpretación de los resultados se hacen más difíciles.

***Condiciones relacionadas con la sala de exploración:***

- La temperatura debe ser constante entre 20°C-22°C y 40-60% de humedad. Temperaturas superiores a 35°C y un alto grado de humedad (80%-90%) pueden alterar la respuesta inmediata debido a una reducción en la liberación de histamina y en la respuesta vascular y neural.
- El paciente debe aclimatarse a la sala durante unos 20-30 minutos para prevenir reacciones inespecíficas debidas a condiciones ambientales.
- Se recomienda realizar el TPN preferiblemente en horas de la mañana para evitar efecto irritativo de los estímulos diarios habituales (por ejemplo: tabaco, contaminación, alimentos picantes, café, ejercicio físico).

**Condiciones relacionadas al personal que realiza el TPN:**

- El personal debe conocer adecuadamente la metodología.
- El personal debe comprender muy bien la técnica de evaluación de los resultados por medio de la rinometría acústica en este caso.
- El personal debe estar preparado para valorar la necesidad de medidas terapéuticas en caso de que el test resulte positivo.

**Características del alérgeno:**

La estandarización de los extractos alérgicos es fundamental para garantizar la precisión, seguridad y reproducibilidad de cualquier procedimiento diagnóstico.

El extracto alérgico liofilizado puede ser diluido en el día del test para mantener la potencia equivalente entre lotes; alternatively, se puede usar una solución del alérgeno ya preparada en solución salina (con o sin seroalbúmina humana). Los extractos glicerizados usados para prick test deben evitarse debido a que la glicerina puede producir reacciones inespecíficas en la cavidad nasal.

La concentración del alérgeno inicial depende del grado de sensibilidad del paciente, de la presión ambiental local del alérgeno, y de las características y potencia del extracto.

La dosis usada para iniciar el TPN puede ser calculada de acuerdo a la dosis usada en el prick test. Algunos autores proponen la concentración necesaria para producir una pápula de 3mm en el prick test o 1/100 de la concentración que provoca un prick test positivo.

El TPN con alérgenos estandarizados puede generalmente comenzar con una concentración inicial de 1:1000 y luego incrementar por un factor de 10 (en estudios de investigación se recomienda incrementar por un factor de 3). La fecha de caducidad de los extractos comerciales la proporciona el laboratorio fabricante. Generalmente los extractos liofilizados reconstituidos expiran tras 3-6 meses y, una vez preparados, las diluciones pueden ser usadas hasta 60 días.

***Técnicas de aplicación del alérgeno:***

La nariz, a diferencia del bronquio, es una zona muy asequible para la aplicación del alérgeno que se va a estudiar. Se han descrito múltiples formas de aplicación dependiendo de la presentación del alérgeno, del lugar y de la forma de aplicación. En la tabla 11 (149) se describen las técnicas de aplicación, sus ventajas y desventajas.

A pesar de que en algunos estudios de investigación se emplea una sola dosis de alérgeno, algunos autores consideran que la aplicación de una dosis única en el diagnóstico clínico rutinario no da más información que una prueba cutánea por lo que, en la práctica clínica habitual, se recomienda la aplicación bilateral del alérgeno. También es recomendable la aplicación seriada de diferentes concentraciones para poder valorar la dosis/respuesta y, así conocer la sensibilidad del paciente a dicho alérgeno, dato que nos servirá para poder valorar su evolución en el tiempo y su posible modificación tras el tratamiento específico.

El test de provocación nasal es la prueba diagnóstica oro (Gold standard) para el diagnóstico de RAL. La realización del test con un alérgeno (TPN-S) es una herramienta segura que ha demostrado alta sensibilidad, especificidad y reproducibilidad, sin embargo, implica un alto consumo de tiempo y recursos debido a que una primera visita requiere al menos 2 horas y es recomendable una segunda visita tras 24 horas para valorar respuesta tardía. Además, varios alérgenos estacionales/perennes pueden estar involucrados siendo conveniente dejar un intervalo de tiempo al menos semanal entre cada prueba (136).

Un nuevo protocolo de pruebas de provocación nasal específicas que ha demostrado su reproducibilidad, eficacia diagnóstica, seguridad y reducción del número de visitas hasta el diagnóstico, es la **provocación nasal con múltiples alérgenos** (TPN-M) en una sola sesión, administrados de forma secuencial y en dosis única, a intervalos de 15 minutos. Se ha demostrado una alta concordancia con el TPN-S, descartando un efecto irritante, sin resultados falsos negativos ni falsos positivos (136).

	<b>Método</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<b>Jeringa</b>	0,1 ml	Fácil	Área de distribución impredecible, posibilidad de aspiración laringo-bronquial, transporte mucociliar hacia la trompa de Eustaquio
<b>Cuentagotas nasal</b>	Número de gotas en dosímetro	Fácil	Área de distribución impredecible, posibilidad de aspiración laringo-bronquial, transporte mucociliar hacia la trompa de Eustaquio.
<b>Micropipeta</b>	0,1 ml en el cornete inferior	Volumen exacto, menor fuga a bronquios	Alguna dificultad en la técnica
<b>Spay nasal</b>	0,1 ml/puff sobre la cabeza del cornete inferior	Más distribución en la cavidad nasal, menor fuga a bronquios, fácil y reproducible	Considerar variabilidad del dispositivo
<b>Algodón impregnado</b>	Aplicación al cornete medio/inferior	Aplic. localizada Menos alérgeno usado	Alguna dificultad técnica, riesgo de patología sinusal
<b>Disco impregnado</b>	4mm diámetro, 10 µL, cornete inferior	Aplic. localizada Malérgeno usado	Alguna dificultad técnica

**Tabla 11. Técnicas de aplicación del alérgeno en el TPN (149)**

El TPN-M está indicado, fundamentalmente, en el diagnóstico diferencial entre rinitis no alérgica y rinitis alérgica local y es el protocolo que se ha utilizado en el presente trabajo. El intervalo de aplicación de los alérgenos puede variar entre 15 a 60 minutos, y para evitar el efecto cebador entre diferentes pruebas de provocación nasal debe existir como mínimo una semana de intervalo. Es necesaria la administración del diluyente de forma basal para valorar el posible efecto irritante que podría alterar los resultados de la prueba.

En el presente trabajo se realizó el TPN múltiple, comenzando por valorar los síntomas basales del paciente al llegar a la consulta, por medio de una Escala Visual Analógica (EVA) del 0-10 y asignando una puntuación del 0-3 para cada uno de los síntomas.

- Estornudos: 1-5=1 punto, 6-10=2 puntos, >11=3 puntos.
- Mucosidad anterior: 0-3 puntos.
- Obstrucción/bloqueo nasal: 0-3 puntos.
- Síntomas oculares: 0-3 puntos.

Se realizó una medición basal por medio de la rinometría acústica y se procedió al lavado nasal con suero fisiológico, tras el cual se evaluó nuevamente los síntomas y la medición objetiva con la rinometría.

Se tomaron en cuenta las recomendaciones para la realización del TPN con alérgenos y los criterios de positividad descritos por el Comité de Rinoconjuntivitis de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), que aparecen en la tabla 12.

**Tabla 12. Recomendaciones para la realización del TPN con alérgenos del Comité de Rinoconjuntivitis de la SEAIC (149)**

1. Aplicación bilateral del alérgeno.
2. Método de aplicación: utilizar una micropipeta para depositar la solución del alérgeno en la cabeza del cornete inferior mientras el paciente permanece sin respirar.
3. Volumen administrado en cada cavidad nasal: 100 mL.
4. Comenzar el TPN con una concentración de 1/1.000 de la concentración que originó una respuesta positiva en la prueba intraepidérmica (o una concentración 1/10.000 en los casos de alérgenos estandarizados).
5. Aplicar el diluyente antes de aplicar el alérgeno para evaluar la existencia de hiperreactividad nasal inespecífica (HRNI). La respuesta al diluyente se considera positiva o HRNI si se produce alguno de los siguientes cambios:
  - a. Aumento en la puntuación de síntomas  $\geq 3$  puntos.
  - b. Rinometría acústica: disminución  $\geq 10\%$  del ATM, del volumen nasal de los primeros 2-6 cm, o ambos.
  - c. Rinomanometría anterior activa: Aumento del 20% en la resistencia total de la vía aérea o disminución del 20% en el flujo aéreo nasal total a 150 Pa
  - d. Disminución del 15% del Pico de flujo inspiratorio nasal (PFIN)

6. Evaluación de la respuesta al TPN a los 15 minutos de la aplicación del alérgeno utilizando una combinación de puntuación de síntomas y un parámetro objetivo de obstrucción nasal.

Por orden de preferencia: 1) rinometría acústica, 2) rinomanometría anterior activa, y 3) PFIN

7. Criterios de positividad. El TPN se considerará positivo cuando se confirme un criterio de positividad en la evaluación objetiva de la obstrucción nasal, aunque pueda además añadirse la puntuación de síntomas al criterio objetivo:

a. Puntuación de síntomas: aumento en la puntuación de síntomas  $\geq 5$  puntos.

b. Evaluación objetiva de la obstrucción nasal ordenadas de mayor a menor preferencia:

i. Rinometría acústica: disminución del 25% del ATM o del volumen 2-6 cm de la cavidad nasal

ii. Rinomanometría anterior activa: aumento del 100% en la resistencia total de la vía aérea/flujo aéreo a 150 Pa

iii. PFIN: reducción  $\geq 40\%$  del flujo aéreo.

En los pacientes que no tuvieron respuesta de hiperreactividad nasal inespecífica tras el lavado con suero fisiológico, se prosiguió a la aplicación de los alérgenos del menos probable al más probable en cada caso, con intervalos de 15 minutos. Teniendo en cuenta las características de la aerobiología en la zona del mediterráneo, concretamente en la Comarca de L'Alacantí, se seleccionó un panel de alérgenos para los pacientes con clínica perenne: ácaros, alternaria, caspa de perro y/o gato (en caso de exposición en domicilio) y salsola, destacando que éste último se incluyó en este panel por sus características especiales de polinización intermitente y con carácter

muy aerovolátil en el tiempo, lo cual hace que muy frecuentemente los pacientes presenten clínica en varias épocas del año. En el caso de los pacientes con síntomas en primavera, se incluyó el polen de gramíneas y olivo, y para la clínica invernal, el polen de ciprés.

En los pacientes que resultaron negativos todos los alérgenos testados, se reevaluó tras 1 hora de la aplicación del último alérgeno.

El TPN se consideró positivo cuando el paciente presentaba un incremento igual o mayor al 30% en la EVA de síntomas y/o una disminución del volumen 2-6 cm superior al 25% respecto al volumen obtenido tras el lavado nasal.

Se tomaron muestras de exudado nasal de forma basal, tras obtener una respuesta positiva a los 15 minutos y tras 1 hora, también en el caso de los pacientes con respuesta negativa tras los 15 minutos pero con respuesta positiva tras 1h (respuesta inmediata en ambos casos), se procesaron y almacenaron adecuadamente según protocolo en el biobanco del HGUA para poder utilizarlas en futuros proyectos de investigación con el objetivo de valorar IgE específica nasal y mediadores inflamatorios.

### **3. DISEÑO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Estudio transversal, observacional y descriptivo, en el cual se incluyeron inicialmente 96 pacientes que acudieron a la consulta del Servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Alicante, remitidos por síntomas de rinitis como motivo principal de consulta, desde noviembre de 2014 hasta diciembre de 2016, con resultado negativo en las pruebas cutáneas y en la determinación de sIgE sérica a aeroalérgenos habituales, a quienes, previo consentimiento informado, se les realizó el test de provocación nasal con alérgenos (elección del alérgeno/s de acuerdo a probabilidad clínica en cada caso: Dermatophagoides pteronyssinus, alternaria, epitelio de perro y/o gato, polen de salsola, polen de ciprés, polen de olivo, polen de gramíneas).



Se excluyeron un total de 16 pacientes: 7 pacientes por hiperreactividad nasal, 8 pacientes con alteraciones estructurales evidenciadas en la exploración por Otorrinolaringología (ORL) como poliposis nasal (2 pacientes), alteración estructural derivada del consumo de cocaína (1 paciente) y desviación septal/espólón nasal (5 pacientes), y un paciente con epistaxis muy frecuente y uso crónico de vasoconstrictor nasal.

**Tamaño muestral:** Se calcula el tamaño muestral para estimar una prevalencia, asumiendo un valor esperado del 69,62% (7). Se fija el error tipo I en un 5% y la precisión en un 10%. Con estos parámetros la muestra requerida es de 80 pacientes para el objetivo propuesto.

**Métodos estadísticos:** Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que se utilizaron medias y desviaciones estándar para las cuantitativas. Para determinar asociaciones entre el diagnóstico y el resto de variables, se aplicaron pruebas basadas en la Chi cuadrado (Pearson y Fisher) y de la t de student. Todos los análisis se realizaron con un error tipo I del 5% y de cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza asociado. Los paquetes estadísticos empleados para los cálculos fueron IBM SPSS Statistics 24 y Epidat 3.1.

## **V. RESULTADOS**



**PREVALENCIA DE RINITIS ALÉRGICA LOCAL  
EN LA COMARCA DE L'ALACANTÍ**

Tras realizar el Test de provocación nasal múltiple con alérgenos en la muestra de 80 pacientes (con elección de los alérgenos de acuerdo a la probabilidad clínica en cada caso perenne/estacional: Dermatophagoides pteronyssinus, alternaria, epitelio de perro y/o gato, polen de salsola, polen de ciprés, polen de olivo, polen de gramíneas), se evaluó la respuesta a los 15 minutos de la aplicación de cada alérgeno y tras 1 hora de la aplicación del último alérgeno testado/alérgeno positivo. Los resultados aparecen detallados en la tabla 13. Del total de la muestra, 21 pacientes resultaron positivos al test de provocación nasal. La distribución de acuerdo al tiempo de respuesta al TPN se muestra en la figura 21. De los 21 pacientes positivos al TPN, 11 (13,75%, IC 95%: 6,20-21,30) resultaron positivos al test de provocación nasal tras 15 minutos de la aplicación de un alérgeno, 6 pacientes (7,5%, IC 95%: 1,73-13,27%) resultaron positivos tras 15 minutos de la aplicación de un alérgeno y también al realizar una segunda valoración por EVA y rinometría acústica tras 1 hora de la aplicación, 4 pacientes (5%, IC 95%: 0,22-9,78%) obtuvieron respuesta positiva tras 1 hora de la aplicación del último alérgeno testado, considerándola como respuesta inmediata en todos los casos. De acuerdo a estos resultados se determina la prevalencia de Rinitis Alérgica Local en un 26,25% (IC 95%: 16,61-35,89%) (Figura 21). Los 59 pacientes con resultado negativo en el test de provocación nasal se catalogan en el análisis de datos como RNA (Rinitis No alérgica).

**Tabla 13. Respuesta al Test de Provocación Nasal**

	<b>Respuesta tras 1h negativa</b>	<b>Respuesta tras 1h positiva</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Respuesta a los 15 minutos negativa</b>	59 (86,25%)	4 (5%)	63 (78,75%)
<b>Respuesta a los 15 minutos positiva</b>	11 (13,75%)	6 (7,5%)	17 (21,25%)
<b>TOTAL</b>	70 (87,5%)	10 (12,5%)	80 (100%)

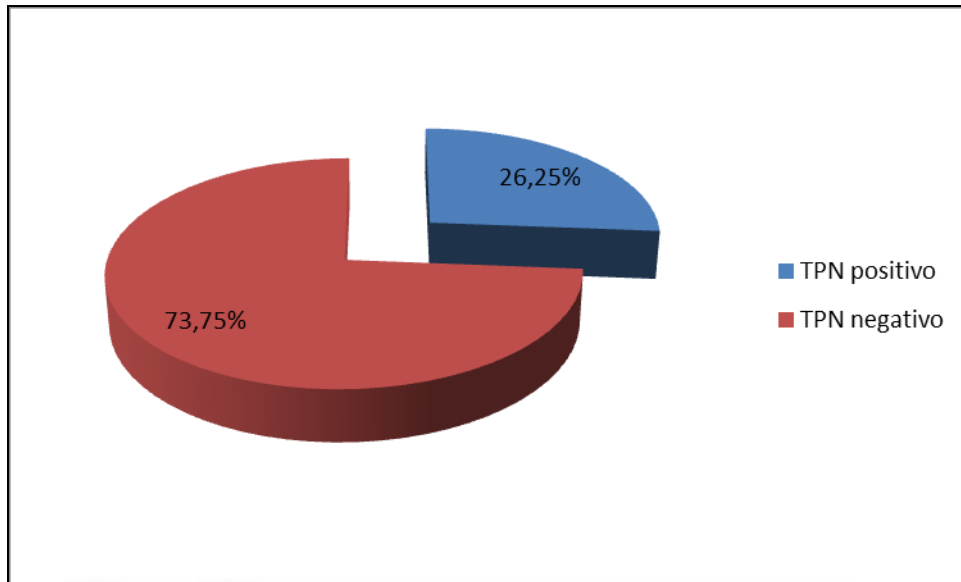


Figura 21 . Prevalencia de Rinitis Alérgica Local en la Comarca de L'Alacantí

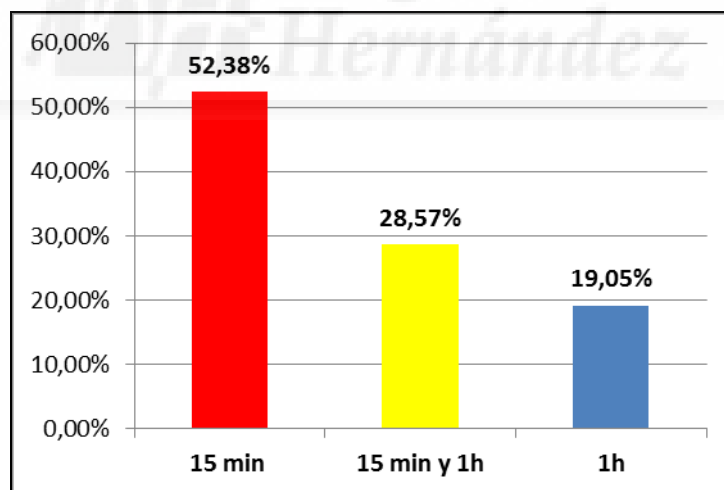


Figura 22. Tiempo de respuesta al TPN y su distribución porcentual

## ESTUDIO DETALLADO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y COMORBILIDAD

El estudio alergológico, en los pacientes que acuden a las consultas de Alergología consultando por síntomas de rinitis, es imprescindible para poder enfocarnos adecuadamente en un diagnóstico más preciso y así mismo disponer de las opciones terapéuticas más adecuadas en cada caso. En nuestra práctica clínica habitual nos encontramos con frecuencia ante un desafío diagnóstico cuando en un paciente con síntomas muy sugestivos de rinitis alérgica, las pruebas convencionales como el prick test y la sIgE sérica resultan negativos. El test de provocación nasal es el *gold standard* para establecer el diagnóstico más acertado en estos casos. En el presente estudio se ha determinado la prevalencia de Rinitis alérgica local y se han analizado las diferentes características clínico-demográficas y de comorbilidad.

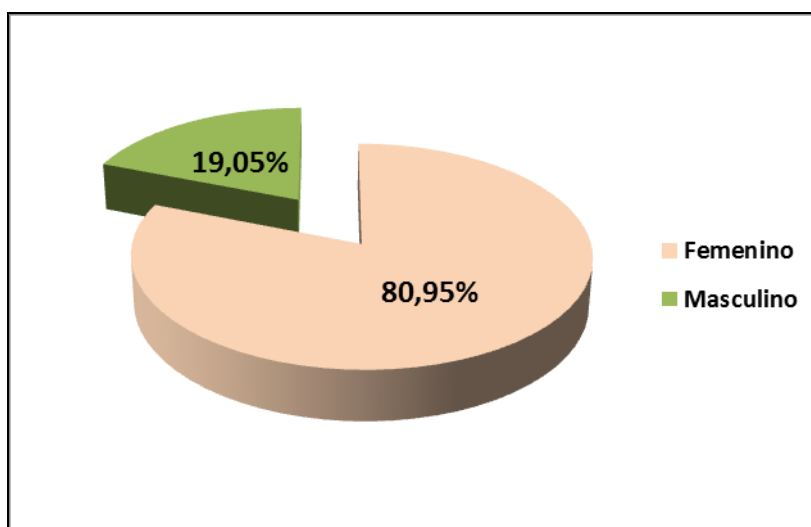
### 1. SEXO

Los datos de distribución de esta variable se presentan en la tabla 14.

Del total de 80 sujetos estudiados, 64 fueron mujeres (80%) y 16 hombres (20%). Aunque las diferencias en la respuesta al test de provocación nasal respecto al sexo no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,999$ ) debido a que en la muestra total ya predomina ampliamente el sexo femenino, se ha observado que la mayoría de pacientes con RAL son mujeres (17=80,95%) (Figura 23).

	RNA	RAL	Total
<b>Sexo masculino</b>	12 (75%)	4 (25%)	16 (20%)
<b>Sexo femenino</b>	47 (73,4%)	17 (26,6%)	64 (80%)
<b>Total</b>	59 (73,8%)	21 (26,2%)	80

**Tabla 14. Sexo. Frecuencias absolutas y relativas**



**Figura 23. Distribución por sexo en el grupo de pacientes con RAL.**

## 2. EDAD

La edad media del total de sujetos estudiados fue de 37,7 años con una desviación estándar de 12,69 años.

La edad media de los sujetos con RAL fue de 32,38 años con una desviación estándar de 10,63 años. La edad media de los sujetos con RNA fue mayor que la de los sujetos con RAL: 39,59 años con una desviación estándar de 12,91 años. Estas diferencias resultan estadísticamente significativas ( $p=0,016$ ).

Edad	RAL	RNA	Total sujetos
Media	32,38	39,59	37,7
Desviación estándar	10,63	12,91	12,69

**Tabla 15. Edad. Frecuencias descriptivas.**

## 3. EDAD DE INICIO DE LA RINITIS

La media de la edad de inicio de la rinitis del total de sujetos estudiados fue de 29,53 años con una desviación estándar de 13,13 años y un rango de 5-68 años.

La media de edad de inicio de los síntomas en los sujetos con RAL fue de 25,29 años con una desviación estándar de 10,21 años, en los sujetos con TPN negativo fue de 31,03 con una desviación estándar de 13,79 años.

Aunque los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,085$ ), la media de edad de inicio de los síntomas en los pacientes con RAL fue menor que la de los pacientes con RNA y que la del total de los sujetos estudiados.

Edad de inicio	RAL	RNA	Total sujetos
Media	25,29	31,03	29,53
Desviación estándar	10,21	13,79	13,13

**Tabla 16. Edad de inicio de la rinitis. Frecuencias descriptivas.**

#### 4. AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA RINITIS

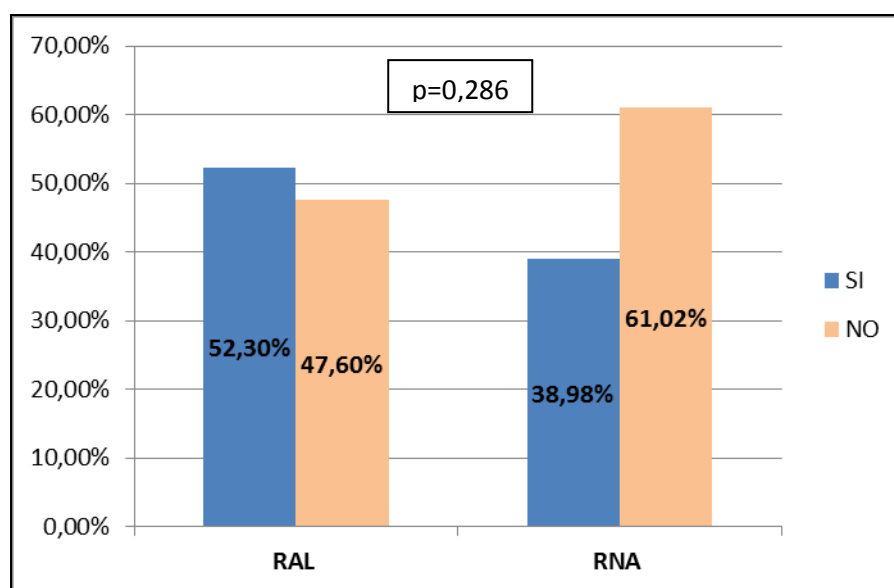
La media de años de evolución de la rinitis en el total de pacientes estudiados fue de 8,10 años con una desviación estándar de 7,30 años y un rango de 1-37 años. La media de años de evolución de los síntomas en los pacientes con RAL fue de 7,05 con una desviación estándar de 6,09, en los sujetos con RNA fue de 8,47 años con una desviación estándar de 7,70. Estos resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,446$ ).

Años de evolución	RAL	RNA	Total sujetos
Media	7,05	8,47	8,10
Desviación estándar	6,09	7,70	7,30

**Tabla 17. Años de evolución de la rinitis. Frecuencias descriptivas.**

#### 5. ANTECEDENTES FAMILIARES DE ATOPIA

Respecto al total de 80 sujetos estudiados, 34 (42,5%) refirieron antecedentes familiares de atopia y 46 (57,5%) no los presentaban. De los 21 pacientes con RAL, 11 (52,3%) tenían antecedente familiar de atopia. No se encontraron diferencias significativas con respecto a la muestra total y al grupo de pacientes con RNA ( $p=0,286$ ), pero en este último grupo la mayoría de pacientes no presentaban antecedente familiar de atopia (Figura 24).



**Figura 24. Antecedente familiar de atopia en pacientes con RAL y RNA.**

## 6. FRECUENCIA DE SÍNTOMAS

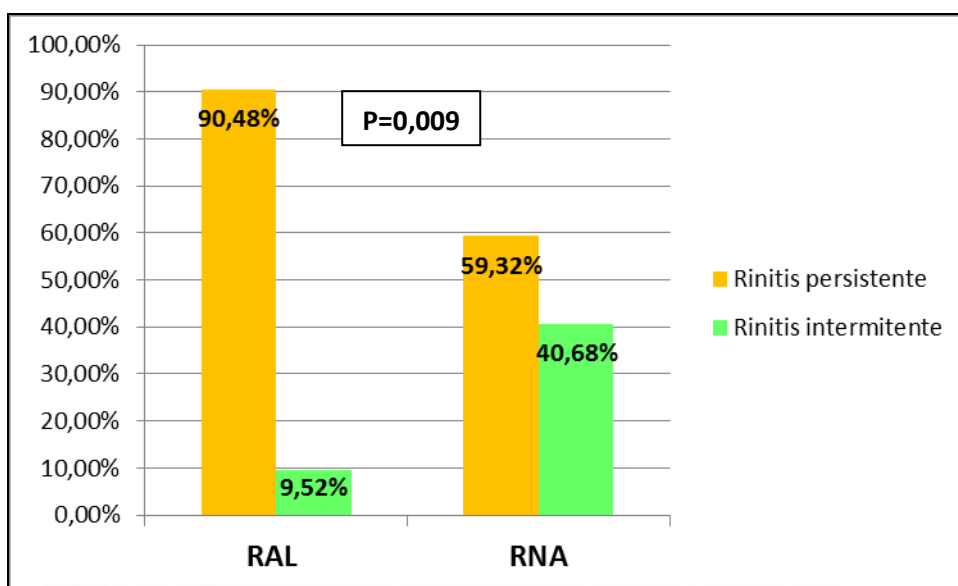
De los 80 sujetos estudiados, 54 (67,5%) presentaban sintomatología persistente y 26 (32,5%) intermitente.

De los 21 pacientes con RAL, 19 pacientes (90,48%) refirieron clínica persistente y 2 (9,52%) clínica intermitente, en el grupo de pacientes con RNA también predominó la clínica persistente pero en un menor porcentaje (59,32%) (Figura 25). El análisis de datos mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,009$ ), aquí cabe destacar que la mayoría de los pacientes con rinitis intermitente (92,3%) resultaron negativos al TPN.

	RNA	RAL	Total
<b>Rinitis intermitente</b>	24 (92,3%)	2 (7,7%)	26 (100%)
<b>Rinitis persistente</b>	35 (64,8%)	19 (35,2%)	54 (100%)
<b>Total</b>	59 (73,8%)	21 (26,3%)	80 (100%)

**Tabla 18. Frecuencia de síntomas. Descriptivo.**





**Figura 25. Rinitis intermitente y persistente en el grupo de pacientes con RAL y RNA**

## 7. INTENSIDAD DE SÍNTOMAS

De los 80 pacientes estudiados, 22 (27,5%) presentaban síntomas de intensidad leve, 41 (51,3%) de intensidad moderada y 17 (21,3%) de intensidad grave.

En el grupo de RAL, correspondiente a 21 pacientes, predominó la rinitis moderada-grave: 1 sujeto (4,76%) refirió síntomas de intensidad leve, 10 (47,61%) de intensidad moderada y los 10 restantes de intensidad grave (47,61%) (Figura 26). En el grupo de RNA, la mayoría de pacientes presentaban rinitis leve-moderada: 21 pacientes (35,59%) leve, 31 (52,54%) de intensidad moderada y 7 (11,86%) de intensidad grave (Figura 27). El análisis de datos mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ).

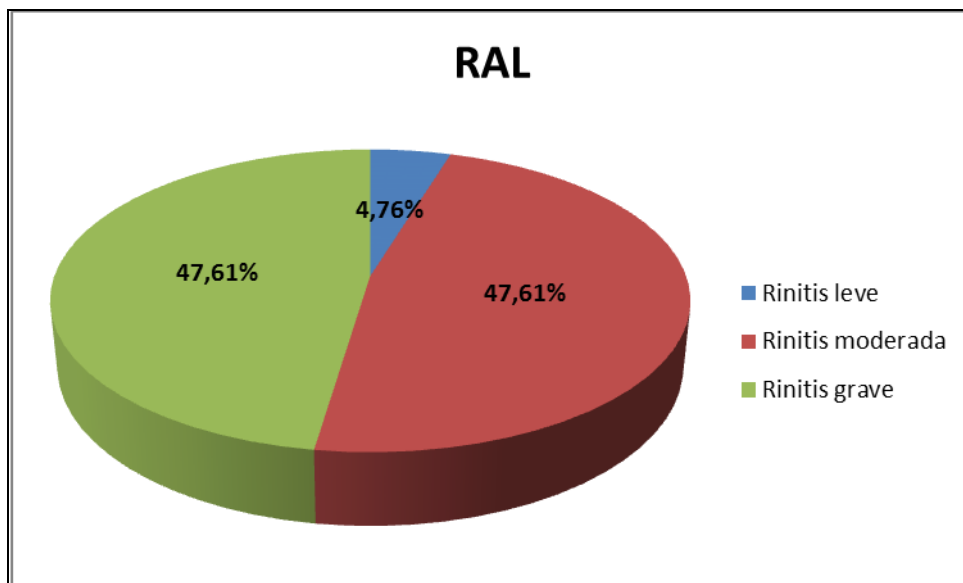


Figura 26. Intensidad de síntomas en el grupo de pacientes con RAL.

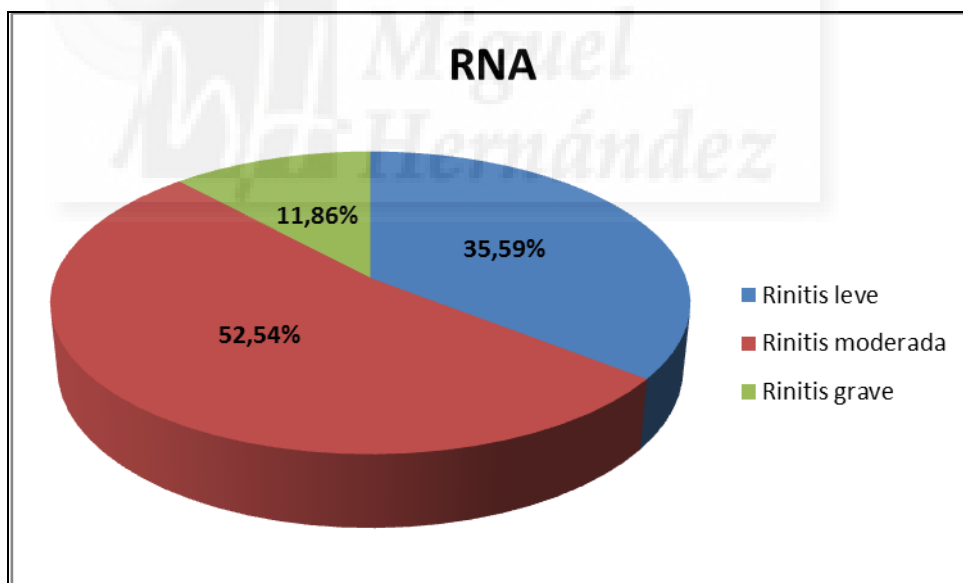
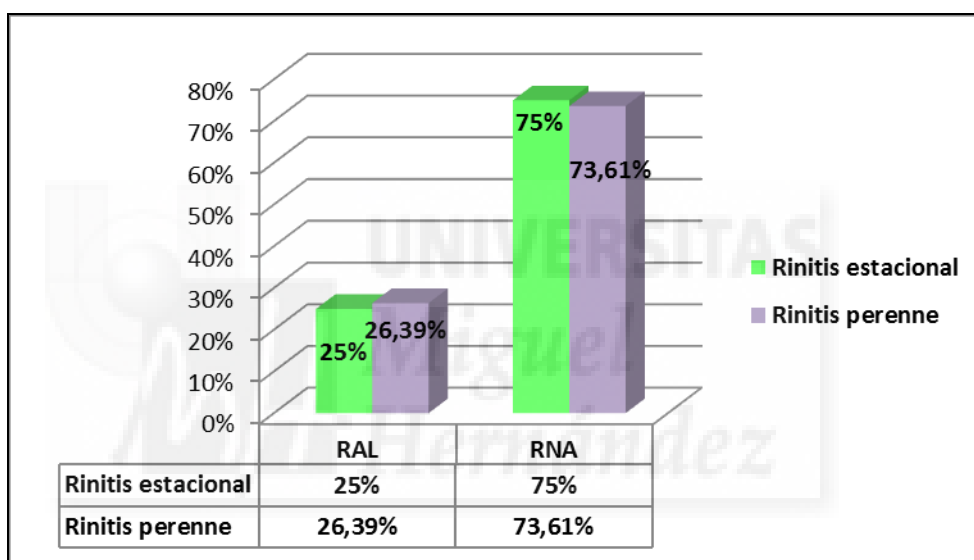


Figura 27. Intensidad de síntomas en el grupo de pacientes con RNA.

## 8. ESTACIONALIDAD

De los 80 pacientes estudiados, 72 (90%) refirieron síntomas de rinitis perenne y 8 (10%) de rinitis estacional. De los 72 pacientes con rinitis perenne, 19 (26,39%) se diagnosticaron de RAL y 53 (73,61%) de RNA.

De los 8 pacientes con rinitis estacional, 2 (25%) se diagnosticaron de RAL y 6 (75%) de RNA (Figura 28). El análisis de datos no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,426$ ). Cabe destacar que la mayoría de pacientes incluidos en el estudio por tener pruebas cutáneas e IgE sérica negativas, presentaban clínica perenne, y por tanto, la mayoría de pacientes con resultado positivo al test de provocación nasal corresponden a este grupo (19 de los 21 pacientes=90,47%).



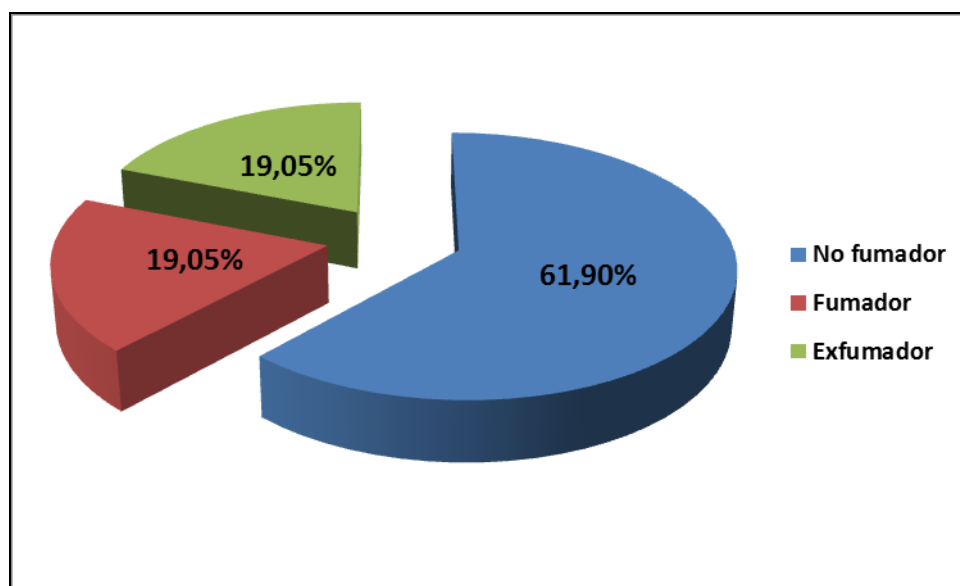
**Figura 28. Estacionalidad. Distribución de frecuencias en RAL y RNA.**

## 9. TABAQUISMO

De la muestra total de sujetos, 56 (70%) eran no fumadores, 16 (20%) presentaban tabaquismo activo, y 8 (10%) eran exfumadores.

De los 21 pacientes con RAL, 13 (61,90%) eran no fumadores, 4 (19,05%) fumadores y 4 exfumadores (19,05%). De los 59 pacientes con RNA, 43 (72,88%) eran no fumadores, 12 (20,34%) fumadores y 4 (6,78%) exfumadores.

Aunque el análisis de datos no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,305$ ), cabe resaltar que en el grupo de pacientes con RAL, la mayoría (61,90%) eran no fumadores (Figura 29).



**Figura 29. Hábito tabáquico en los pacientes con RAL.**

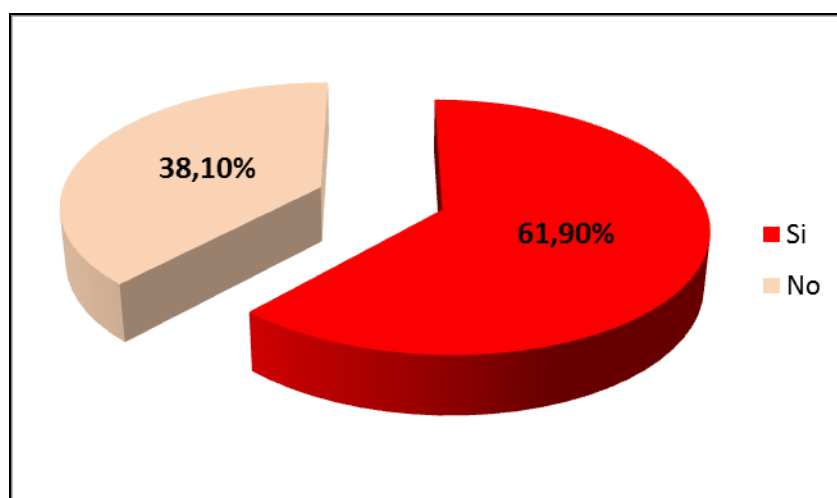
## 10. COMORBILIDAD

### • Conjuntivitis:

De los 80 pacientes estudiados, 57 (71,25%) presentaban conjuntivitis asociada y 23 de ellos (28,75%), no. De los 57 pacientes que referían conjuntivitis, 13 (22,8%) fueron diagnosticados de RAL y 44 (77,2%) de RNA. De los 23 pacientes que no presentaban conjuntivitis asociada, 8 (34,8%) fueron diagnosticados de RAL y 15 (65,2%) de RNA (Tabla 19). Aunque los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,271$ ), cabe resaltar que en el grupo de los 21 pacientes con RAL, la mayoría (61,9%) presentaban conjuntivitis asociada (Figura 30).

	RNA	RAL	Total
<b>Conjuntivitis no asociada</b>	15 (65,2%)	8 (34,8%)	23 (100%)
<b>Conjuntivitis asociada</b>	44 (77,2%)	13 (22,8%)	57 (100%)
<b>Total</b>	59 (73,8%)	21 (26,2%)	80 (100%)

**Tabla 19. Comorbilidad. Conjuntivitis. Frecuencias descriptivas.**



**Figura 30. Prevalencia de conjuntivitis asociada en pacientes con RAL.**

• **Asma:**

De los 80 sujetos estudiados, 5 (6,25%) presentaban asma concomitante y de estos únicamente un paciente se diagnosticó de RAL. De los 75 pacientes sin asma asociada, 20 (26,7%) se diagnosticaron de RAL y 55 (73,3%) de RNA (Tabla 20). Estos resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,999$ ). Llama la atención que en la muestra total la prevalencia de asma ya es baja.

	RNA	RAL	Total
<b>Asma no asociada</b>	55 (73,5%)	20 (26,7%)	75 (100%)
<b>Asma asociada</b>	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)
<b>Total</b>	59 (73,8%)	21 (26,2%)	80 (100%)

**Tabla 20. Comorbilidad. Asma. Frecuencias descriptivas.**

### 11. IgE TOTAL SÉRICA

La media de la IgE total sérica de los 80 sujetos estudiados fue de 75,19 UI/ml con una desviación estándar de 200,02 UI/ml y un rango de 0,10-1709 UI/ml.

En el grupo de los 21 pacientes con RAL, la media de IgE total sérica fue de 68,36 UI/ml con una desviación estándar de 86,89 UI/ml.

En el grupo de los 59 pacientes con RNA, la media de IgE total sérica fue de 77,62 UI/ml con una desviación estándar de 227,74 UI/ml. Estos resultados no mostraron diferencias estadísticas significativas ( $p=0,857$ ).

## **12. EOSINOFILIA PERIFERICA**

De los 80 pacientes estudiados, 8 (10%) presentaban eosinofilia periférica y los 72 restantes (90%), no. De los 8 pacientes con eosinofilia, 2 (25%) se diagnosticaron de RAL y 6 (75%) de RNA. De los 72 pacientes sin eosinofilia, 19 (26,4%) se diagnosticaron de RAL y 53 (73,6%) de RNA. Estos resultados no mostraron diferencias estadísticas significativas ( $p>0,999$ ).



## DESCRIPCIÓN DE LOS ALÉRGENOS IMPLICADOS EN LA ETIOLOGÍA DE RAL EN LA POBLACIÓN DE LA COMARCA DE L'ALACANTÍ

En el caso de los 72 sujetos con clínica perenne, se realizó el TPN con los siguientes alérgenos: ácaros, alternaria, salsola y animales (en caso de exposición en domicilio). De los 8 sujetos con clínica estacional: 2 la presentaban durante la época de invierno y se les realizó TPN con ciprés, 4 durante la primavera y se les realizó TPN con gramíneas y olivo, y 2 con clínica durante invierno y primavera a quienes se les realizó TPN con ciprés, gramíneas y olivo.

En el caso de los pacientes con clínica perenne, se empezó por la aplicación del alérgeno menos probable y al final el de mayor probabilidad. En el momento en que resultó positivo algún alérgeno, se pospuso el TPN con los alérgenos faltantes tras unas 4 semanas.

De los 21 pacientes que dieron positivos al TPN y se catalogaron de RAL, 15 (71,43%) fueron positivos a un solo alérgeno y 6 (28,57%) a dos alérgenos. La distribución global se describe así: 6 pacientes (28,57%) obtuvieron resultado positivo a ácaros, 5 (23,81%) a salsola, 2 (9,53%) a ácaros y salsola, 1 (4,76%) a alternaria, 1 (4,76%) a alternaria y salsola, 1 (4,76%) a alternaria y ácaros, 1 (4,76%) a gato, 1 (4,76%) a gato y perro, 1 (4,76%) a ácaros y gato, y 2 (9,53%) a ciprés. (Figura 31).

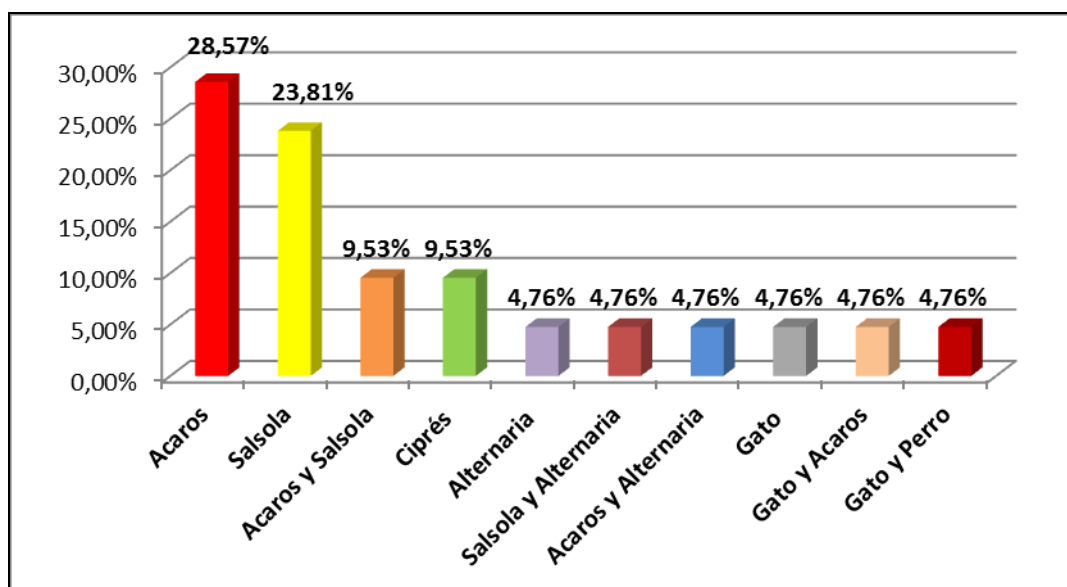


Figura 31. Alérgenos causantes de RAL en la Comarca de L'Alacantí

Tal como se describió anteriormente en el apartado de Estacionalidad, del total de la muestra, 72 pacientes referían clínica perenne de los cuales 19 (26,39%) obtuvieron resultado positivo al TPN, y los 53 restantes (73,61%), negativo. De los 8 pacientes con clínica estacional, 2 (25%) fueron positivos al TPN y 6 (75%) negativos. Cabe especificar que de los 4 pacientes con clínica primaveral, ninguno fue positivo a gramíneas ni a olivo. De los 2 pacientes con clínica invernal, 1 resultó positivo al ciprés tras 1 hora de su aplicación, y de los 2 pacientes con clínica invernal-primaveral, 1 fue positivo a los 15 minutos de la aplicación del ciprés, siendo negativo a la aplicación inicial de olivo y gramíneas, y el otro paciente fue negativo a los tres alérgenos.

Finalmente, cabe mencionar que debido a que el TPN se inició como técnica diagnóstica en el servicio de Alergología del HGUA por medio de este trabajo de tesis doctoral, se realizaron 6 controles positivos correspondientes a pacientes diagnosticados previamente de rinitis alérgica sistémica: 3 pacientes con ácaros, un paciente con ácaros y salsola, un paciente con salsola y un paciente con gato, todos los pacientes obtuvieron resultado positivo al TPN con dichos alérgenos. Se realizó TPN en 10 controles sanos, todos obtuvieron resultado negativo.



## **VI. DISCUSIÓN**



La Rinitis es un problema de salud global que afecta a más del 20% de la población general (1), sujetos de todos los países, grupos étnicos y edades pueden presentarla, y representa una de las diez causas más frecuentes de consulta en Atención Primaria. Esta enfermedad inflamatoria altamente prevalente, se caracteriza por síntomas nasales que incluyen rinorrea anterior o posterior, estornudos, obstrucción nasal y/o prurito nasal.

Desde el punto de vista etiológico, la rinitis no infecciosa ha sido tradicionalmente clasificada como alérgica y no alérgica, y el diagnóstico se ha basado en la historia clínica, respuesta a las pruebas cutáneas, y niveles de inmunoglobulina E específica (IgE) sérica a alérgenos inhalados (2). Sin embargo, estudios recientes sugieren que éste enfoque es incompleto debido a que pacientes previamente diagnosticados de rinitis no alérgica (RNA) o rinitis idiopática (RI) podrían ser clasificados en la actualidad como rinitis alérgica local (RAL) (3,4).

Los estudios epidemiológicos indican que la prevalencia de la rinitis alérgica se ha ido incrementando de forma progresiva en los últimos 50 años (47,48), afectando a cerca del 10-20% de la población y, de forma particular, a poblaciones que partían de niveles de prevalencia medios o bajos. Esta es, probablemente, una estimación a la baja, ya que muchos pacientes no reconocen la rinitis como una enfermedad y, por tanto, no se cuantifica de forma adecuada en muchos estudios epidemiológicos.

La cifra media de prevalencia de rinitis alérgica estacional obtenida es del 15%, con un rango entre 10,9% y 18,6%, siendo más frecuente en niños que en adultos. Por el contrario, la rinitis perenne es más frecuente en adultos (50).

En varios estudios multicéntricos a nivel nacional y multinacional (51–57), se ha confirmado que la prevalencia de la rinitis ha aumentado en las últimas tres décadas y afecta en la actualidad hasta a un 40% de la población mundial. En el caso de la RNA, se estima que más de 200 millones de personas la padecen a nivel mundial, y 50 millones de ellos viven en Europa (138). Estas cifras son aproximadas debido principalmente a que los estudios epidemiológicos realizados en RNA son limitados, y a la falta de definición unánime, y de criterios diagnósticos consensuados internacionalmente.

Los resultados de los estudios epidemiológicos mejorarían si se basan en una valoración clínica del paciente, pruebas cutáneas de alergia y/o determinación de IgE específica sérica, valorando la posibilidad de incluir pruebas de función nasal y provocación nasal específica, lo cual permite realizar una adecuada clasificación etiológica de la rinitis y mejorar la estimación de la prevalencia de cada uno de sus tipos.

La rinitis, además de ser una patología altamente prevalente, produce un gran impacto en la calidad de vida laboral, familiar y de ocio de los pacientes, conlleva un importante deterioro del rendimiento escolar/laboral, un aumento del gasto económico y al alto grado de comorbilidad o asociación a otras patologías como conjuntivitis, rinosinusitis-poliposis nasal crónica y asma bronquial. El documento ARIA reconoce a la rinitis alérgica como factor de riesgo para el desarrollo de asma bronquial extrínseco y la severidad de los síntomas asmáticos (2).

En la práctica clínica diaria valoramos un número importante de pacientes con síntomas característicos de rinitis alérgica de varios años de evolución, con sintomatología tanto persistente como intermitente, quienes frecuentemente son diagnosticados de rinitis idiopática al presentar niveles normales de IgE total sérica, pruebas alérgicas cutáneas con aeroalérgenos y determinación de IgE específica sérica negativas.

La rinitis idiopática es un tipo especial de rinitis cuya fisiopatología y etiopatogenia son poco conocidas, no se dispone de pruebas diagnósticas específicas y se llega a catalogar a un paciente fundamentalmente por exclusión. En los últimos años uno de los mecanismos fisiopatológicos propuestos, aunque con datos contradictorios según los estudios publicados, ha sido la existencia de un proceso inflamatorio crónico como respuesta a antígenos o alérgenos en cuya etiología se han propuesto entre otros posibles mecanismos, la presencia de una forma localizada de alergia en ausencia de evidencia de atopia sistémica. A favor de esta teoría existen varios trabajos: Powe y colaboradores detectaron una cantidad significativamente mayor de mastocitos, eosinófilos y células IgE<sup>+</sup> en pacientes con RI y con rinitis alérgica que en controles sanos al estudiar piezas de turbinectomía de una serie de 11 pacientes con rinitis alérgica perenne, 17 pacientes con RI y 9 controles sanos no atópicos (146).

Posteriormente este grupo publicó otro trabajo sobre un estudio inmunohistoquímico en una serie similar de 11 pacientes con rinitis alérgica persistente, 10 con RI y 12 controles normales, en el cual detectaron unión de IgE específica a polen de gramíneas en muestras de mucosa nasal procedentes de turbinectomía en 3/10 pacientes con RI (4). Dos trabajos aportan datos en contra de este mecanismo inflamatorio, tras la realización de biopsias de mucosa nasal, no encuentran diferencias significativas en el número de linfocitos, células presentadoras de antígeno, eosinófilos, macrófagos, monocitos ni mastocitos entre pacientes con RI y controles normales (144,145).

Estos datos aparentemente contradictorios podrían deberse a la utilización de distintos métodos de obtención de muestra de mucosa nasal (pieza quirúrgica post-turbinectomía *versus* biopsia) y de diferentes criterios de inclusión durante la selección de sujetos con RI, incluyendo individuos con distinto grado de severidad o de diversa etiopatogenia, ya que bajo la denominación de RI podemos encontrar un grupo heterogéneo de pacientes.

El diagnóstico diferencial entre RNA y RAL es fundamental para poder realizar estudios epidemiológicos que nos permitan conocer la incidencia y prevalencia real en niños y adultos.

La RAL es una enfermedad frecuente que no ha sido clasificada adecuadamente en el pasado. En los primeros estudios realizados en pacientes previamente diagnosticados de RI o NARES, la prevalencia de RAL fue de 54-62% en pacientes con síntomas nasales perennes y el 62,5% en síntomas estacionales (3,4,106,118).

En un estudio reciente llevado a cabo en pacientes que consultaban por primera vez por síntomas de rinitis, la prevalencia de RAL fue del 25,7% (7).

La importancia de la realización de estudios epidemiológicos y la necesidad de establecer cifras de prevalencia real de la RAL, impulsó este trabajo de tesis doctoral, teniendo como objetivo principal conocer la prevalencia de esta patología en el área geográfica definida de la Comarca de L'Alacantí. Debido a que España presenta diferentes áreas climáticas que condicionan, a su vez, diferencias en las concentraciones atmosféricas de aeroalérgenos, principalmente de pólenes, es importante el conocimiento epidemiológico de las patologías respiratorias alérgicas en cada región.

Tras realizar el estudio con Test de provocación nasal múltiple con alérgenos en la muestra de 80 pacientes con clínica sugestiva de rinitis alérgica y resultado negativo en pruebas cutáneas e IgE sérica a aeroalérgenos, 21 pacientes obtuvieron resultado positivo y se determinó la prevalencia de Rinitis Alérgica Local en un 26,25% (IC 95%: 16,61-35,89%) en la población de La Comarca de L'Alacantí.

El análisis de las características demográficas, clínicas y de comorbilidad, aportó resultados interesantes:

Se observó que la mayoría de pacientes con RAL pertenecen al sexo femenino (80,95%). El predominio de mujeres en la RAL ha sido descrito previamente por Rondon y cols. (7).

La edad media de los sujetos con RAL fue de 32,38 años  $\pm$  10,63. La edad media de los sujetos con RNA fue mayor que la de los sujetos con RAL (39,59  $\pm$  12,91). Estos resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,016$ ). En estudio previo realizado por Rondon y cols. (7) se obtuvieron datos equiparables a los del presente estudio, los cuales mostraron una edad media menor en los pacientes con RAL comparativamente con la de sujetos con RNA (RAL: 29,51  $\pm$  12,47 / RNA: 41,83  $\pm$  15,19).

Con respecto a la edad de inicio de los síntomas de rinitis, no se observaron diferencias estadísticas significativas, pero también se objetivó en el grupo de pacientes con RAL una menor edad de inicio comparativamente con los sujetos con RNA (RAL: 25,29  $\pm$  10,21 / RNA: 31,03  $\pm$  13,79).

La mayor parte de pacientes con RAL manifestaron tener antecedente familiar de atopia (52,3%) y en el grupo de sujetos con RNA la mayoría no los presentaban (61,02%). Aunque no se objetivó diferencia estadística, el hecho de que en el grupo de RNA predominen sujetos sin antecedente familiar de atopia ya ha sido previamente descrito (7).

El perfil clínico de los pacientes con RAL se caracterizó por un predominio de síntomas persistentes (90,48%), que al compararlo con el perfil de síntomas del grupo de pacientes con RNA, se objetivó diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la intensidad de los síntomas, la mayoría de los sujetos con RAL manifestaron rinitis moderada y grave (47,61% en cada grupo), y en el grupo de pacientes con RNA predominó la clínica leve (35,59%) y moderada (52,4%), con una minoría de sujetos con rinitis grave (11,86%). El análisis de datos mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ) y corroboró los hallazgos en estudio previo, el cual describió un perfil clínico con predominio de síntomas moderados-graves en el grupo de pacientes con RAL (7).

De acuerdo al criterio principal de selección de los pacientes: clínica sugestiva de rinitis alérgica pero con resultado negativo en pruebas cutáneas e IgE sérica a alérgenos ambientales habituales en nuestro medio, llama la atención que la mayoría de pacientes refirió clínica perenne (90%), esto condicionó que a éste gran grupo se debía realizar el test de provocación con alérgenos perennes, y en la minoría (10%) seleccionar los alérgenos estacionales correspondientes de acuerdo a los pólenes comunes de nuestra zona. El amplio predominio de pacientes con clínica perenne concuerda con las características climatológicas y la aerobiología propia tan diversa del área mediterránea, concretamente de la Comarca de L'Alacantí, lo cual condiciona un mayor riesgo de polisensibilización comparativamente con otras regiones de la península ibérica. Aquí, es de interés mencionar que la salsola kali se incluyó en el panel de alérgenos perennes, ya que éste tipo de amarantácea con alta prevalencia en nuestro medio, tiene unas características especiales como lo es la posibilidad de polinizar de forma intermitente durante casi todo el año, con algunos picos estacionales, pero con una capacidad de permanecer en el ambiente prácticamente en todas las épocas del año, implicando que en un amplio grupo de pacientes con rinitis alérgica sistémica observamos con alta frecuencia síntomas a lo largo de todo el año.

Con respecto al hábito tabáquico, la mayoría de pacientes, tanto en el grupo de pacientes con RAL como en el de RNA, eran no fumadores, siendo un poco mayor la proporción en el grupo de RNA (61,90% / 72,88%).

Un factor condicionante para el resultado en el TPN fue el correspondiente a las características de la vivienda: exposición a animales, alfombras y/o humedad, ya que al comparar el grupo de RAL con el de RNA, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,011$ ).

Los pacientes con RAL frecuentemente presentan comorbilidad, siendo su principal asociación el asma, la conjuntivitis, o la rinosinusitis crónica con/sin poliposis nasal.

Los pacientes con RAL manifiestan frecuentemente síntomas oculares (7,128,132). Se ha demostrado la existencia de una respuesta alérgica a nivel local ocular por medio de test de provocación conjuntival específico y determinación de IgE en secreciones oculares (133,134). En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes con RAL (61,9%) presentaban conjuntivitis asociada.

En el 31-47% de los pacientes con RAL puede presentarse asma asociada (7,106,118). La evidencia sugiere una superposición entre asma atópica y no atópica, diversos estudios sugieren que la IgE puede tener un papel importante en el asma no atópico y que puede generarse en la mucosa bronquial de forma similar a lo que ocurre en la mucosa nasal de los pacientes con RAL. En un estudio reciente se ha demostrado la producción local de IgE en pacientes con asma no atópico y la capacidad de esta IgE para reconocer antígenos para *D. pteronyssinus* (130). Campo y cols. han descrito una respuesta positiva a la provocación bronquial con *D. pteronyssinus* en 8/16 pacientes con RAL confirmada, observándose un incremento del número de eosinófilos y basófilos en esputo (131).

En el presente trabajo, llama la atención que en la muestra total la prevalencia de asma ya es baja y por lo tanto puede explicar el bajo porcentaje de asociación de asma con RAL en nuestro estudio. Otro factor a tener en cuenta es la menor respuesta al TPN con epitelios y alternaria alternata, los cuales suelen estar frecuentemente asociados con clínica bronquial.

Con respecto a los alérgenos implicados en la etiología de RAL en la población de la Comarca de L'Alacantí, es de resaltar el predominio de TPN positivo a ácaros (28,57%) y a salsola (23,81%) y además, dos pacientes (9,53%) obtuvieron resultado positivo a ambos alérgenos.

De los 8 pacientes con clínica estacional, 2 (25%) fueron positivos al TPN y 6 (75%) negativos. Cabe resaltar que de los 4 pacientes con clínica primaveral, ninguno fue positivo a gramíneas ni a olivo. De los 2 pacientes con clínica invernal, 1 resultó positivo al ciprés tras 1 hora de su aplicación, y de los 2 pacientes con clínica invernal-primaveral, 1 fue positivo a los 15 minutos de la aplicación del ciprés, siendo negativo a la aplicación inicial de olivo y gramíneas, y el otro paciente fue negativo a los tres alérgenos. Aquí, es importante destacar que el hecho de que en la muestra total de pacientes con PC e IgE negativas, unos pocos sujetos referían síntomas estacionales, puede indicar que probablemente en nuestra zona los sujetos con clínica estacional son diagnosticados en alto porcentaje de rinitis alérgica sistémica.

Teniendo en cuenta los resultados descritos, esta tesis doctoral aporta datos de prevalencia y las características clínico demográficas de una patología de difícil diagnóstico en la práctica clínica diaria como lo es la RAL.

Es importante obtener más datos epidemiológicos fiables que puedan extrapolarse a la población general. El progreso en los últimos años de la evidencia de una respuesta alérgica local en pacientes sin atopia sistémica, plantea la necesidad de continuar con la realización de estudios respecto a prevalencia e incidencia en adultos y niños, la influencia de la carga alérgica en la producción de la enfermedad, la participación conjuntival y de vía aérea baja, la efectividad del tratamiento farmacológico y de la inmunoterapia específica.



## FORTALEZAS, LIMITACIONES Y PLANTEAMIENTOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

- Las herramientas utilizadas con el objetivo de diagnosticar la RAL, presentan ciertas características que aportan ventajas/inconvenientes a la hora de plantearse como pruebas en la práctica clínica habitual.
  - La rinometría acústica es una técnica que requiere poca colaboración del paciente, es aplicable de forma rápida y sencilla, su repetibilidad y reproductibilidad son muy buenas, y su fiabilidad aceptable cuando se tiene en cuenta el registro de los primeros 5-6 cm. Sin embargo, su limitación principal se encuentra en la dificultad de la medida de las áreas nasales que se encuentran detrás de una gran constricción, y que al proporcionar una información estática, representa una medida indirecta de la permeabilidad.
  - Un nuevo protocolo indicado fundamentalmente en el diagnóstico diferencial entre rinitis no alérgica y rinitis alérgica local, es la **provocación nasal con múltiples alérgenos** en una sola sesión, administrados de forma secuencial y en dosis única, a intervalos de 15 minutos. Esta técnica se ha mostrado fiable en nuestro estudio, en trabajos previos ha demostrado su reproducibilidad, eficacia diagnóstica, seguridad y conlleva una reducción del número de visitas hasta el diagnóstico (136).
  - Es importante tener en cuenta que la realización de estas pruebas requiere personal entrenado y suficiente para poder plantearse como pruebas en la práctica clínica habitual en los servicios de alergología, así como la formación en la interpretación adecuada de los resultados.
- Es necesario continuar con la realización de estudios de investigación encaminados a realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre los pacientes que presentan rinitis, sobre todo en aquellos para los que representa una disminución en su calidad de vida y que pueden beneficiarse de un tratamiento etiológico.

Además de ampliar estudios a nivel clínico-epidemiológico, es importante el estudio de los mecanismos inmunológicos y fisiopatológicos incluyendo técnicas de determinación de IgE y mediadores inflamatorios en exudado nasal, los cuales pueden apoyar el diagnóstico.

En el presente trabajo, durante la realización de las pruebas de provocación nasal, se tomaron muestras de exudado nasal de forma basal y tras obtener una respuesta positiva a los 15 minutos (respuesta positiva inmediata) y tras 1 hora, y en el caso de los pacientes con respuesta negativa tras los 15 minutos pero con respuesta positiva tras 1h, se procesaron y almacenaron adecuadamente (según protocolo proporcionado por el grupo de investigación del servicio de Alergología del Hospital de Málaga) en el biobanco del Hospital General Universitario de Alicante para poder utilizarlas en futuros proyectos de investigación con el objetivo de valorar IgE nasal y mediadores inflamatorios.

- La inmunoterapia es el tratamiento etiológico de la rinitis alérgica, con capacidad immuno-moduladora, con una eficacia a corto y largo plazo, el cual logra modificar la evolución de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Como se ha mencionado en la introducción de esta tesis, la inmunoterapia también se ha indicado en pacientes con rinitis alérgica local y se ha evidenciado su eficacia y seguridad en estudios de investigación (127,137). Los pacientes diagnosticados de RAL en este trabajo y que tenían la indicación de inmunoterapia por su afectación clínica y de su calidad de vida, han iniciado pautas de inmunoterapia y se encuentran actualmente en seguimiento en el servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Alicante. Es de amplio interés continuar con la realización de estudios encaminados a valorar la efectividad y la tolerancia de la inmunoterapia específica en estos pacientes.

## VII. CONCLUSIONES



1. La rinitis alérgica local es una patología prevalente en pacientes catalogados inicialmente de rinitis no alérgica o rinitis idiopática. En el caso del área geográfica definida de la Comarca de L'Alacantí, se determinó la prevalencia de RAL en un 26,25%.
2. Es importante realizar estudios epidemiológicos en las diferentes zonas geográficas de España y valorar si existen diferencias que pueden estar influenciadas por factores climatológicos y por las características de la aerobiología propia de cada zona.
3. En el presente estudio se determinó un perfil clínico-demográfico que puede orientar al alergólogo a la hora de plantearse el diagnóstico de RAL: es más frecuente en mujeres de edad media, no fumadoras, con antecedente familiar de atopia, siendo persistente el carácter predominante de los síntomas y de intensidad moderada-grave.
4. Los pacientes con RAL suelen presentar comorbilidad, siendo en nuestro estudio muy frecuente la asociación con conjuntivitis.
5. Los alérgenos más frecuentemente implicados en la etiología de RAL en la población de La Comarca de L'Alacantí fueron los ácaros del polvo y el polen de salsola. Un porcentaje importante de pacientes pueden estar sensibilizados localmente a más de un alérgeno.
6. La rinometría acústica es una herramienta útil en el diagnóstico de la RAL, que requiere poca colaboración del paciente, es aplicable de forma rápida y sencilla, su repetibilidad y reproductibilidad son muy buenas, y su fiabilidad aceptable cuando se tiene en cuenta el registro de los primeros 5-6 cm. Es importante tener en cuenta que la realización de la rinometría acústica y el test de provocación nasal requiere personal entrenado y suficiente para poder plantearse como pruebas en la práctica clínica habitual en los servicios de alergología, así como la formación en la interpretación adecuada de los resultados.

7. Realizar un diagnóstico diferencial adecuado entre rinitis alérgica sistémica, rinitis alérgica local y rinitis no alérgica es imprescindible para llegar a un abordaje correcto de la patología y plantear el tratamiento más adecuado en cada caso.
  
8. Los pacientes diagnosticados de RAL en este trabajo y que tenían la indicación de inmunoterapia por su afectación clínica y de su calidad de vida, han iniciado pautas de inmunoterapia y se encuentran actualmente en seguimiento en el servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Alicante. Es de amplio interés continuar con la realización de estudios encaminados a valorar la efectividad y la tolerancia de la inmunoterapia específica en estos pacientes.



## **VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



1. Rondón C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):364-371;
2. 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*. abril de 2008;63 Suppl 86:8-160.
3. Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, Jones NS. Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. octubre de 2002;32(10):1436-40.
4. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. «Entopy»: localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. octubre de 2003;33(10):1374-9.
5. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. noviembre de 2004;24(5):758-64.
6. Rondón C, Campo P, Togias A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol*. junio de 2012;129(6):1460-7.
7. Rondón C, Campo P, Galindo L, Blanca-López N, Cassinello MS, Rodríguez-Bada JL, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy*. octubre de 2012;67(10):1282-8.
8. Gutierrez Fonseca R. Bases de la endoscopia nasal diagnóstica. En: *Últimas tecnologías en Alergia y ORL*. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2001.
9. Testut L, Latarjet A. Sentido del olfato. En: *Anatomía Humana*. Tomo III; Capítulo III. Salvat.; 1988. 518-54 p.
10. Sadler TW. Cabeza y cuello. En: Langman W, ed. *Embriología médica*. 5a ed. Buenos Aires.: Editorial Médica Panamericana S.A.; 1987. p. 283-310.
11. Mair EA, Bolger WE, Breisch EA. Sinus and facial growth after pediatric endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. mayo de 1995;121(5):547-52.
12. Chen MY, Metson R. Effects of sinus surgery on speech. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. agosto de 1997;123(8):845-52.
13. Friedman M, Caldarelli DD, Venkatesan TK, Pandit R, Lee Y. Endoscopic sinus surgery with partial middle turbinate resection: effects on olfaction. *The Laryngoscope*. agosto de 1996;106(8):977-81.
14. Widdicombe J. Microvascular anatomy of the nose. *Allergy*. 1997;52(40 Suppl):7-11.
15. Eccles R. Nasal airflow in health and disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. agosto de 2000;120(5):580-95.

16. Tarabichi M, Fanous N. Finite element analysis of airflow in the nasal valve. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* junio de 1993;119(6):638-42.
17. Proetz AW. *Applied physiology of the nose.* St Louis: Annals Publishing Company. 1953.
18. Proctor DF, Chang JCF. Comparative anatomy and physiology of the nasal cavity. In: Reznik-Stinson, eds. *Nasal tumors in animals and man.* 1983.
19. Kelly JT, Prasad AK, Wexler AS. Detailed flow patterns in the nasal cavity. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. julio de 2000;89(1):323-37.
20. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy.* 1994;49(19 Suppl):1-34.
21. Dykewicz MS, Fineman S, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, Li JT, et al. Joint Task Force Algorithm and Annotations for Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* noviembre de 1998;81(5 Pt 2):469-73.
22. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* febrero de 2010;125(2 Suppl 2):S103-115.
23. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy.* febrero de 2000;55(2):116-34.
24. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy.* marzo de 2005;60(3):350-3.
25. Platts-Mills TA, Hayden ML, Chapman MD, Wilkins SR. Seasonal variation in dust mite and grass-pollen allergens in dust from the houses of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* mayo de 1987;79(5):781-91.
26. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet Lond Engl.* 28 de febrero de 1998;351(9103):629-32.
27. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, Léger D, Rugina M, Pribil C, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* junio de 2005;35(6):728-32.
28. Arbes SJ, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* agosto de 2005;116(2):377-83.
29. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca M, Passalacqua G, Pallesstrini E, et al. Seasonal and perennial allergic rhinitis: is this classification adherent to real life? *Allergy.* julio de 2005;60(7):882-7.
30. Kirmaz C, Yuksel H, Bayrak P, Yilmaz O. Symptoms of the olive pollen allergy: do they really occur only in the pollination season? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15(2):140-5.



31. Naito K, Ishihara M, Senoh Y, Takeda N, Yokoyama N, Iwata S. Seasonal variations of nasal resistance in allergic rhinitis and environmental pollen counts. II: Efficacy of preseasonal therapy. *Auris Nasus Larynx*. 1993;20(1):31-8.
32. Koh YY, Lim HS, Min KU, Min YG. Airways of allergic rhinitis are «primed» to repeated allergen inhalation challenge. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. abril de 1994;24(4):337-46.
33. Assing K, Bodtger U, Poulsen LK, Malling HJ. Grass pollen symptoms interfere with the recollection of birch pollen symptoms - a prospective study of suspected, asymptomatic skin sensitization. *Allergy*. abril de 2007;62(4):373-7.
34. Van Hoecke H, Vastesaeger N, Dewulf L, Sys L, van Cauwenberge P. Classification and management of allergic rhinitis patients in general practice during pollen season. *Allergy*. junio de 2006;61(6):705-11.
35. Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy*. junio de 2006;61(6):693-8.
36. Demoly P, Allaert F-A, Lecasble M, Bousquet J, PRAGMA. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy*. julio de 2003;58(7):672-5.
37. Pereira C, Valero A, Loureiro C, Dávila I, Martínez-Cócerca C, Murio C, et al. Iberian study of aeroallergens sensitisation in allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. junio de 2006;38(6):186-94.
38. Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, Gehano P, Klossek JM, Le Gal M, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol*. enero de 2006;117(1):158-62.
39. del Cuvillo A, Montoro J, Bartra J, Valero A, Ferrer M, Jauregui I, et al. Validation of ARIA duration and severity classifications in Spanish allergic rhinitis patients - The ADRIAL cohort study. *Rhinology*. junio de 2010;48(2):201-5.
40. Valero A, Ferrer M, Sastre J, Navarro AM, Monclús L, Martí-Guadaño E, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol*. agosto de 2007;120(2):359-65.
41. Valero A, Ferrer M, Baró E, Sastre J, Navarro AM, Martí-Guadaño E, et al. Discrimination between moderate and severe disease may be used in patients with either treated or untreated allergic rhinitis. *Allergy*. diciembre de 2010;65(12):1609-13.
42. Montoro J, Del Cuvillo A, Mullaol J, Molina X, Bartra J, Dávila I, et al. Validation of the modified allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) severity classification in allergic rhinitis children: the PEDRIAL study. *Allergy*. noviembre de 2012;67(11):1437-42.
43. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. septiembre de 2010;126(3):466-76.

44. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res.* 22 de diciembre de 2004;4(1):38.
45. Schünemann HJ, Schünemann AHJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 17 de mayo de 2008;336(7653):1106-10.
46. Wedbäck A, Enbom H, Eriksson NE, Movérare R, Malcus I. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR)--a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis. *Rhinology.* junio de 2005;43(2):86-92.
47. Lundbäck B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* junio de 1998;28 Suppl 2:3-10.
48. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* marzo de 1999;82(3):233-248; quiz 248-252.
49. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wüthrich B, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Allergy.* junio de 1998;53(6):608-13.
50. Jessen M, Malm L. Definition, prevalence and development of nasal obstruction. *Allergy.* 1997;52(40 Suppl):3-6.
51. Nickel R, Lau S, Niggemann B, Grüber C, von Mutius E, Illi S, et al. Messages from the German Multicentre Allergy Study. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13 Suppl 15:7-10.
52. Turkeltaub PC, Gergen PJ. Prevalence of upper and lower respiratory conditions in the US population by social and environmental factors: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976 to 1980 (NHANES II). *Ann Allergy.* agosto de 1991;67(2 Pt 1):147-54.
53. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J.* abril de 1996;9(4):687-95.
54. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* noviembre de 1997;8(4):161-76.
55. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet Lond Engl.* 26 de agosto de 2006;368(9537):733-43.

56. Wüthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Liebrich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Int Arch Allergy Immunol*. febrero de 1995;106(2):149-56.
57. Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. enero de 1999;29(1):28-34.
58. Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, Maspero JF, Cingi C, Lopatin A, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. febrero de 2012;42(2):186-207.
59. Navarro A, Colás C, Antón E, Conde J, Dávila I, Dordal MT, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:7-13.
60. Valero A, Justicia JL, Antón E, Dordal T, Fernández-Parra B, Lluch M, et al. Epidemiology of allergic rhinitis caused by grass pollen or house-dust mites in Spain. *Am J Rhinol Allergy*. agosto de 2011;25(4):e123-128.
61. Mullol J. A survey of the burden of allergic rhinitis in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):27-34.
62. Jáuregui I, Dávila I, Sastre J, Bartra J, del Cuvillo A, Ferrer M, et al. Validation of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification in a pediatric population: the PEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. junio de 2011;22(4):388-92.
63. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy*. 2007;62 Suppl 84:1-41.
64. Downie SR, Andersson M, Rimmer J, Leuppi JD, Xuan W, Akerlund A, et al. Association between nasal and bronchial symptoms in subjects with persistent allergic rhinitis. *Allergy*. marzo de 2004;59(3):320-6.
65. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guénéguou A, Bousquet J, Aubier M, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. enero de 2004;113(1):86-93.
66. Navarro A, Valero A, Juliá B, Quirce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(4):233-8.
67. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet Lond Engl*. 20 de septiembre de 2008;372(9643):1049-57.

68. Rochat MK, Illi S, Ege MJ, Lau S, Keil T, Wahn U, et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol*. diciembre de 2010;126(6):1170-1175.e2.
69. Barnes KC, Marsh DG. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today*. julio de 1998;19(7):325-32.
70. Bolte G, Schmidt M, Maziak W, Keil U, Nasca P, von Mutius E, et al. The relation of markers of fetal growth with asthma, allergies and serum immunoglobulin E levels in children at age 5-7 years. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. marzo de 2004;34(3):381-8.
71. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, et al. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database. *Thorax*. octubre de 2001;56(10):758-62.
72. Bager P, Melbye M, Rostgaard K, Benn CS, Westergaard T. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. enero de 2003;111(1):51-6.
73. Aberg N. Birth season variation in asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. noviembre de 1989;19(6):643-8.
74. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 18 de noviembre de 1989;299(6710):1259-60.
75. Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med*. 19 de septiembre de 2002;347(12):869-77.
76. Tedeschi A, Barcella M, Bo GAD, Miadonna A. Onset of allergy and asthma symptoms in extra-European immigrants to Milan, Italy: possible role of environmental factors. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. abril de 2003;33(4):449-54.
77. Lee YL, Shaw CK, Su HJ, Lai JS, Ko YC, Huang SL, et al. Climate, traffic-related air pollutants and allergic rhinitis prevalence in middle-school children in Taiwan. *Eur Respir J*. junio de 2003;21(6):964-70.
78. Saxon A, Diaz-Sanchez D. Air pollution and allergy: you are what you breathe. *Nat Immunol*. marzo de 2005;6(3):223-6.
79. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, Peng JL, et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. marzo de 1997;27(3):246-51.
80. Topp R, Thefeld W, Wichmann H-E, Heinrich J. The effect of environmental tobacco smoke exposure on allergic sensitization and allergic rhinitis in adults. *Indoor Air*. agosto de 2005;15(4):222-7.
81. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Neukirch F, Kauffmann F. Relationship of upper airway disease to tobacco smoking and allergic markers: a cohort study of men followed up for 5 years. *Int Arch Allergy Immunol*. octubre de 1997;114(2):193-201.

82. Blanc PD, Yen IH, Chen H, Katz PP, Earnest G, Balmes JR, et al. Area-level socio-economic status and health status among adults with asthma and rhinitis. *Eur Respir J*. enero de 2006;27(1):85-94.
83. Eccles R, Adkinson NF, Bochner BS. The nose and control of nasal airflow. *Middleton's Allergy principles and practice*. 8a. ed. 2014. p. 640-51.
84. Huby RD, Dearman RJ, Kimber I. Why are some proteins allergens? *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. junio de 2000;55(2):235-46.
85. Kinet JP. The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:931-72.
86. Ishizaka K, Tomioka H, Ishizaka T. Mechanisms of passive sensitization. I. Presence of IgE and IgG molecules on human leukocytes. *J Immunol Baltim Md 1950*. diciembre de 1970;105(6):1459-67.
87. Bieber T. Fc epsilon RI on human epidermal Langerhans cells: an old receptor with new structure and functions. *Int Arch Allergy Immunol*. julio de 1997;113(1-3):30-4.
88. Hasegawa S, Pawankar R, Suzuki K, Nakahata T, Furukawa S, Okumura K, et al. Functional expression of the high affinity receptor for IgE (FcepsilonRI) in human platelets and its' intracellular expression in human megakaryocytes. *Blood*. 15 de abril de 1999;93(8):2543-51.
89. Gounni AS, Lamkhioed B, Delaporte E, Dubost A, Kinet JP, Capron A, et al. The high-affinity IgE receptor on eosinophils: from allergy to parasites or from parasites to allergy? *J Allergy Clin Immunol*. diciembre de 1994;94(6 Pt 2):1214-6.
90. Campbell AM, Vachier I, Chanez P, Vignola AM, Lebel B, Kochan J, et al. Expression of the high-affinity receptor for IgE on bronchial epithelial cells of asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol*. julio de 1998;19(1):92-7.
91. Maurer D, Fiebiger E, Reininger B, Wolff-Winiski B, Jouvin MH, Kilgus O, et al. Expression of functional high affinity immunoglobulin E receptors (Fc epsilon RI) on monocytes of atopic individuals. *J Exp Med*. 1 de febrero de 1994;179(2):745-50.
92. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest*. 1 de abril de 1997;99(7):1492-9.
93. Rajakulasingam K, Durham SR, O'Brien F, Humbert M, Barata LT, Reece L, et al. Enhanced expression of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) alpha chain in human allergen-induced rhinitis with co-localization to mast cells, macrophages, eosinophils, and dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol*. julio de 1997;100(1):78-86.
94. Sihra BS, Kon OM, Grant JA, Kay AB. Expression of high-affinity IgE receptors (Fc epsilon RI) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: relationship to total serum IgE concentrations. *J Allergy Clin Immunol*. mayo de 1997;99(5):699-706.

95. Rajakulasingam K, Till S, Ying S, Humbert M, Barkans J, Sullivan M, et al. Increased expression of high affinity IgE (FcεRI) receptor-α chain mRNA and protein-bearing eosinophils in human allergen-induced atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. julio de 1998;158(1):233-40.
96. Toru H, Ra C, Nonoyama S, Suzuki K, Yata J, Nakahata T. Induction of the high-affinity IgE receptor (FcεRI) on human mast cells by IL-4. *Int Immunol*. septiembre de 1996;8(9):1367-73.
97. Toru H, Pawankar R, Ra C, Yata J, Nakahata T. Human mast cells produce IL-13 by high-affinity IgE receptor cross-linking: enhanced IL-13 production by IL-4-primed human mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. septiembre de 1998;102(3):491-502.
98. Conrad DH, Campbell KA, Bartlett WC, Squire CM, Dierks SE. Structure and function of the low affinity IgE receptor. *Adv Exp Med Biol*. 1994;347:17-30.
99. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet Lond Engl*. 26 de julio de 1975;2(7926):148-50.
100. Platts-Mills TA. Local production of IgG, IgA and IgE antibodies in grass pollen hay fever. *J Immunol Baltim Md* 1950. junio de 1979;122(6):2218-25.
101. Henderson LL, Larson JB, Gleich GJ. Maximal rise in IgE antibody following ragweed pollination season. *J Allergy Clin Immunol*. enero de 1975;55(1):10-5.
102. Naclerio RM, Adkinson NF, Moylan B, Baroody FM, Proud D, Kagey-Sobotka A, et al. Nasal provocation with allergen induces a secondary serum IgE antibody response. *J Allergy Clin Immunol*. octubre de 1997;100(4):505-10.
103. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 de marzo de 1997;158(5):2406-13.
104. Durham SR, Gould HJ, Thienes CP, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, et al. Expression of epsilon germ-line gene transcripts and mRNA for the epsilon heavy chain of IgE in nasal B cells and the effects of topical corticosteroid. *Eur J Immunol*. noviembre de 1997;27(11):2899-906.
105. Cameron LA, Durham SR, Jacobson MR, Masuyama K, Juliusson S, Gould HJ, et al. Expression of IL-4, CεRNA, and IεRNA in the nasal mucosa of patients with seasonal rhinitis: effect of topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. marzo de 1998;101(3):330-6.
106. Rondón C, Romero JJ, López S, Antúnez C, Martín-Casañez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. abril de 2007;119(4):899-905.
107. Rondón C, Fernández J, López S, Campo P, Doña I, Torres MJ, et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. noviembre de 2009;124(5):1005-1011.e1.

108. Christodoulopoulos P, Cameron L, Durham S, Hamid Q. Molecular pathology of allergic disease. II: Upper airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* febrero de 2000;105(2 Pt 1):211-23.
109. Sánchez-Guerrero Villanos I. Patogenia de la Rinitis Alérgica. José María Negro Álvarez ed. *Rinitis alérgica: mecanismos y tratamiento.* Segunda ed. mra ediciones.; 2004. 153-163 p.
110. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and molecular immunology.* WS Saunders Company.; 2000.
111. Salib RJ, Kumar S, Wilson SJ, Howarth PH. Nasal mucosal immunoexpression of the mast cell chemoattractants TGF-beta, eotaxin, and stem cell factor and their receptors in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* octubre de 2004;114(4):799-806.
112. Bradding 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 Baltim Md 1950.* 1 de octubre de 1993;151(7):3853-65.
113. Proud D, Leigh R. Epithelial cells and airway diseases. *Immunol Rev.* julio de 2011;242(1):186-204.
114. Mori S, Pawankar R, Ozu C, Nonaka M, Yagi T, Okubo K. Expression and Roles of MMP-2, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, and TIMP-2 in Allergic Nasal Mucosa. *Allergy Asthma Immunol Res.* julio de 2012;4(4):231-9.
115. Alvares ML, Khan DA. Allergic rhinitis with negative skin tests. *Curr Allergy Asthma Rep.* abril de 2011;11(2):107-14.
116. Till S. Mechanisms of immunotherapy and surrogate markers. *Allergy.* julio de 2011;66 Suppl 95:25-7.
117. Bradding P, Saito H. P. Biology of mast cells and their mediators. *Middleton's Allergy principles and practice.* 8a ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2014. 228-51. p.
118. Rondón C, Doña I, López S, Campo P, Romero JJ, Torres MJ, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy.* octubre de 2008;63(10):1352-8.
119. Powe DG, Groot Kormelink T, Sisson M, Blokhuis BJ, Kramer MF, Jones NS, et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* enero de 2010;125(1):139-145.e1-3.
120. Rondón C, Canto G, Fernández J, Blanca M. Are free light chain immunoglobulins related to nasal local allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol.* septiembre de 2010;126(3):677; author reply 677-678.
121. López S, Rondón C, Torres MJ, Campo P, Canto G, Fernandez R, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in local allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* julio de 2010;40(7):1007-14.

122. Bozek A, Ignasiak B, Kasperska-Zajac A, Scierski W, Grzanka A, Jarzab J. Local allergic rhinitis in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. marzo de 2015;114(3):199-202.
123. Klimek L, Bardenhewer C, Spielhaupter M, Harai C, Becker K, Pfaar O. [Local allergic rhinitis to *Alternaria alternata* : Evidence for local IgE production exclusively in the nasal mucosa]. *HNO*. mayo de 2015;63(5):364-72.
124. Gómez E, Campo P, Rondón C, Barrionuevo E, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. octubre de 2013;132(4):975-976.e1-5.
125. Campo P, Villalba M, Barrionuevo E, Rondón C, Salas M, Galindo L, et al. Immunologic responses to the major allergen of *Olea europaea* in local and systemic allergic rhinitis subjects. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. noviembre de 2015;45(11):1703-12.
126. Fuiano N, Fusilli S, Incorvaia C. A role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of *Alternaria*-induced rhinitis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. abril de 2012;40(2):71-4.
127. Rondón C, Blanca-López N, Aranda A, Herrera R, Rodríguez-Bada JL, Canto G, et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen. *J Allergy Clin Immunol*. abril de 2011;127(4):1069-71.
128. Rondón C, Campo P, Zambonino MA, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Melendez L, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. abril de 2014;133(4):1026-31.
129. Takhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L, O'Connor BJ, Durham SR, Lee TH, et al. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. enero de 2007;119(1):213-8.
130. Mouthuy J, Detry B, Sohy C, Pirson F, Pilette C. Presence in sputum of functional dust mite-specific IgE antibodies in intrinsic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de julio de 2011;184(2):206-14.
131. Campo P, Antunez C, Rondón C et al. Positive bronchial challenges to *D. pteronyssinus* in asthmatic subjects in absence of systemic atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127 (suppl 2):AB6.
132. Campo P, Rondón C, Gould HJ, Barrionuevo E, Gevaert P, Blanca M. Local IgE in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. mayo de 2015;45(5):872-81.
133. Leonardi A, Battista MC, Gismondi M, Fregona IA, Secchi AG. Antigen sensitivity evaluated by tear-specific and serum-specific IgE, skin tests, and conjunctival and nasal provocation tests in patients with ocular allergic disease. *Eye Lond Engl*. 1993;7 ( Pt 3):461-4.
134. Ballow M, Mendelson L, Donshik P, Rooklin A, Rapacz P. Pollen-specific IgG antibodies in the tears of patients with allergic-like conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. marzo de 1984;73(3):376-80.



135. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. diciembre de 2007;37(12):1840-7.
136. Rondón C, Campo P, Herrera R, Blanca-Lopez N, Melendez L, Canto G, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. diciembre de 2011;128(6):1192-7.
137. Rondón C, Campo P, Salas M, Aranda A, Molina A, González M, et al. Efficacy and safety of *D. pteronyssinus* immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Allergy*. julio de 2016;71(7):1057-61.
138. Bousquet J, Fokkens W, Burney P, Durham SR, Bachert C, Akdis CA, et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper. *Allergy*. julio de 2008;63(7):842-53.
139. Mølgaard E, Thomsen SF, Lund T, Pedersen L, Nolte H, Backer V. Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults. *Allergy*. septiembre de 2007;62(9):1033-7.
140. Salib RJ, Harries PG, Nair SB, Howarth PH. Mechanisms and mediators of nasal symptoms in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. marzo de 2008;38(3):393-404.
141. van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy*. diciembre de 2005;60(12):1471-81.
142. Kaliner MA, Baraniuk JN, Benninger MS, Bernstein JA, Lieberman P, Meltzer EO, et al. Consensus Description of Inclusion and Exclusion Criteria for Clinical Studies of Nonallergic Rhinopathy (NAR), Previously Referred to as Vasomotor Rhinitis (VMR), Nonallergic Rhinitis, and/or Idiopathic Rhinitis. *World Allergy Organ J*. 15 de agosto de 2009;2(8):180-4.
143. Braat JP, Mulder PG, Fokkens WJ, van Wijk RG, Rijntjes E. Intranasal cold dry air is superior to histamine challenge in determining the presence and degree of nasal hyperreactivity in nonallergic noninfectious perennial rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. junio de 1998;157(6 Pt 1):1748-55.
144. Blom HM, Godthelp T, Fokkens WJ, Klein Jan A, Holm AF, Vroom TM, et al. Mast cells, eosinophils and IgE-positive cells in the nasal mucosa of patients with vasomotor rhinitis. An immunohistochemical study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 1995;252 Suppl 1:S33-39.
145. van Rijswijk JB, Blom HM, KleinJan A, Mulder PGH, Rijntjes E, Fokkens WJ. Inflammatory cells seem not to be involved in idiopathic rhinitis. *Rhinology*. marzo de 2003;41(1):25-30.
146. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. junio de 2001;31(6):864-72.

147. Hilberg O, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinol Suppl.* diciembre de 2000;16:3-17.
148. Hilberg O, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: influence of paranasal sinuses. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. mayo de 1996;80(5):1589-94.
149. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, Rondón C, Navarro A, Montoro J, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(1):1-12; quiz follow 12.



