



Rinitis crónica no alérgica

José Antonio Sacre Hazouri*

RESUMEN

Objetivo: revisar la bibliografía existente hasta la fecha en relación con la rinitis no alérgica.

Fuente de los datos: se investigaron en PubMed las palabras clave: rinitis no alérgica, rinitis vasomotora, rinitis irritativa, rinitis crónica, rinitis idiopática, disfunción nociceptora, capsaicina, entopía.

Selección de las citas: los artículos fueron seleccionados por su relevancia para esta revisión.

Resultados: la rinitis crónica afecta a 20-30% de la población. El término rinitis (inflamación de la mucosa nasal) se aplica en la práctica diaria a la disfunción nasal que ocasiona síntomas de comezón, estornudos, rinorrea y congestión u obstrucción nasal; cuando la alergia, la obstrucción mecánica y las infecciones se han descartado como causa de la rinitis, quedan afecciones nasales escasamente definidas, cuyo origen y fisiopatología son parcialmente conocidos. Cuando la fisiopatología se desconoce se denomina rinitis idiopática o vasomotora. Estos términos se han cuestionado recientemente y se ha propuesto el término de rinitis no alérgica. Otras formas de rinitis no alérgica incluyen: la rinitis irritativa-tóxica (ocupacional), rinitis hormonal, rinitis inducida por medicamentos, rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico, rinitis debida a factores físicos y químicos, rinitis inducida por alimentos, rinitis inducida por emociones, rinitis atrófica.

Conclusiones: el porcentaje de los pacientes con rinitis no alérgica no infecciosa con causa o factor precipitante conocido se ha incrementado en los últimos años. Alrededor de 50% de los pacientes todavía se tendrán que clasificar como rinitis no alérgica, hoy conocida como rinitis no alérgica (antes rinitis idiopática o vasomotora). Será importante que este grupo de pacientes sea evaluado en su totalidad por el rinólogo o inmuno-alergólogo calificado y determine su mejor tratamiento posible.

Palabras clave: rinitis no alérgica, rinitis vasomotora, rinitis irritativa, rinitis crónica, capsaicina.

ABSTRACT

Objective: To review the existent literature regarding non-allergic rhinitis.

Data sources: PubMed search was performed using the key words: non-allergic rhinitis, vasomotor rhinitis, irritant rhinitis, idiopathic rhinitis, chronic rhinopathy, nociceptive dysfunction, capsaicin, entopy.

Study selection: Articles were selected based on their relevance to this review.

Results: Chronic rhinitis affects up to 20% of the general population. The term rhinitis (inflammation of the nasal mucosal membrane) is used in daily practice for nasal dysfunction causing symptoms like nasal itching, sneezing, rhinorrhea, and or nasal blockage. When allergy, mechanical obstruction, and infections have been excluded as the cause of rhinitis, a number of poorly defined nasal conditions of partly unknown etiology and pathophysiology remain. The differential diagnosis of non-allergic noninfectious rhinitis is extensive. If the pathophysiology is unknown, the term idiopathic rhinitis is used as well as vasomotor rhinitis. This term has been recently questioned and the term non-allergic rhinopathy has been proposed with the subsequent definition and inclusion criteria delineated; other forms include irritative-toxic (occupational) rhinitis, hormonal rhinitis, drug-induced rhinitis, non allergic rhinitis with eosinophilia syndrome, rhinitis due to physical and chemical factors, food-induced rhinitis, emotion-induced rhinitis, atrophic rhinitis.

Conclusions: The number of patients with non-allergic, non-infectious rhinitis as a known cause or precipitant factor has increased in the last years. Nevertheless, 50% of the patients have to be classified as non-allergic rhinitis, known today as non-allergic rhinopathy. It's important for this group of patients to be evaluated by an expert in Rhinology and Allergy to determine the best possible treatment.

Key words: non-allergic rhinitis, vasomotor rhinitis, irritant rhinitis, chronic rhinitis, capsaicin.

* Instituto Privado de Alergia, Inmunología y Vías Respiratorias (INPAIR). Profesor de Posgrado en Pediatría, Inmunología-Alergia y Neumología. Universidad Veracruzana, Córdoba, Veracruz, México.

Correspondencia: Dr. José Antonio Sacre Hazouri. Universidad Veracruzana. Avenida 9 número 1808, esquina Calle 20, colonia San José, CP 94560, Córdoba, Veracruz, México.
Correo electrónico: sacre_1@hotmail.com

Recibido: marzo, 2010. Aceptado: abril, 2010.

Este artículo debe citarse como: Sacre-Hazouri JA. Rinitis crónica no alérgica. Rev Alerg Mex 2010;57(3):85-95.

www.nietoeditores.com.mx

El término rinopatía significa condición anormal de la nariz, y representa un síndrome con morbilidad significativa; afecta la calidad de vida, con costos directos e indirectos importantes, disminución de productividad en el trabajo y deficiente rendimiento escolar en los estudiantes; se acompaña frecuentemente de otras enfermedades comórbidas (otitis, sinusitis, asma). No sólo se trivializa, sino que tiene dificultades en su definición, clasificación y tratamiento correctos.¹⁻⁴ Con base en la presencia o ausencia de IgE se reconocen dos amplias categorías: una forma alérgica con individuos alérgicos a un alérgeno identificado (rinitis alérgica); y un grupo no alérgico que engloba individuos con presentación heterogénea (rinitis no alérgica), algunos con alguna causa o factor precipitante conocido y otros con origen desconocido.^{1,4-6} A todos estos padecimientos se les denomina rinitis, aunque en muchas de sus presentaciones no exista evidencia de inflamación. El diagnóstico se realiza generalmente con base en dos o más síntomas nasales, que incluyen: congestión nasal, rinorrea, estornudos, comezón y alteración en el sentido del olfato por más de una hora en la mayor parte de los días.^{1,7,8}

Aunque los consensos internacionales de rinitis la clasifican en estructural, infecciosa, alérgica y “otras formas”, estas categorías no son totalmente satisfactorias debido a la falta de criterios estrictos en su definición, frecuentemente son confusos y con traslape evidente. Recientemente, la rinitis no infecciosa se ha clasificado en alérgica y no alérgica, dependiendo básicamente si existe origen alérgico comprobado o no. A diferencia de la rinitis alérgica, no existen pruebas diagnósticas específicas para la rinitis no alérgica, y su diagnóstico se realiza en el paciente con síntomas de rinitis en el que no ha sido posible encontrar evidencia de alergia (por pruebas de alergia), anomalía anatómica-estructural, alteración inmunitaria, o enfermedad sinusal.^{1,9-11} Conocer la respuesta citológica nasal en el paciente mediante el correcto uso de la cucharilla nasal Rhinoprobe® ayuda a su clasificación y tratamiento. Estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia de pruebas cutáneas positivas a alérgenos inhalables es mayor que la incidencia clínica de rinitis, y sugieren que:

a) Los pacientes con rinitis alérgica y rinitis no alérgica son capaces de mostrar pruebas cutáneas de alergia positivas.

- b) Los síntomas de rinitis en un paciente con pruebas cutáneas positivas no necesariamente son causados por dicho alérgeno.
- c) La contribución de la rinitis no alérgica al número total de pacientes con rinitis puede ser mayor a lo estimado.

RESPUESTA FISIOLÓGICA NASAL

La anatomía vascular nasal es compleja,^{4,5,12-16} posee vasos de resistencia y capacitancia. Los vasos de resistencia son predominantemente arterias pequeñas, arteriolas y anastomosis arteriovenosas. El flujo sanguíneo que llega a la mucosa nasal está regulado por la constricción y dilatación de estos vasos.^{5,17} Éstos se encuentran bajo el control del sistema nervioso simpático, el cual al estimularse causa vasoconstricción con reducción del flujo sanguíneo a la mucosa nasal.^{5,18} La sangre arterial llega al sistema de drenaje venoso, ya sea por los capilares superficiales o por anastomosis arteriovenosas. El sistema venoso está compuesto de un laberinto de sinusoides venosos avalvulares dentro de la lámina propia, particularmente prominente dentro de los cornetes nasales.¹⁹ La congestión vascular de los sinusoides venosos provoca aumento de volumen de los cornetes, incremento de la resistencia de las vías aéreas superiores y disminución del flujo de aire.^{19,20}

El aumento en el tono del sistema nervioso simpático disminuye la congestión nasal y el flujo, lo que facilita el vaciado de los senos. El tono vascular también se regula localmente por neuropéptidos y mediadores liberados *in situ*.

Las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas inervan las vías neurales eferentes hacia la mucosa nasal. El sistema parasimpático regula, principalmente, la secreción glandular, mientras que el sistema simpático regula el flujo nasal y el estado de dilatación del tejido venoso eréctil. El neurotransmisor parasimpático posganglionar es la acetilcolina, que actúa sobre los receptores muscarínicos. Se reconocen cinco diferentes subtipos distribuidos en glándulas, arterias, venas y células epiteliales. El subtipo M3 es el más abundante, y el efecto predominante de la acetilcolina liberada es estimular la secreción glandular. Los nervios colinérgicos también contienen y liberan el péptido vasoactivo intestinal y el

péptido histidina isoleucina.^{21,22} El péptido vasoactivo intestinal es vasodilatador y también estimula la secreción de células serosas pero no mucosas en explantes de mucosa nasal humana.²²

Los nervios simpáticos llegan a la mucosa nasal a través del ganglio cervical superior y son distribuidos a los vasos sanguíneos nasales por los nervios del canal pterigoideo (nervio vidiano) y por las ramificaciones del nervio trigémino. El neurotransmisor primario es la noradrenalina,²³ que provoca vasoconstricción estimulando receptores alfa adrenérgicos. Los beta adrenorreceptores tienen influencia sobre la actividad glandular.²⁴ Los nervios simpáticos contienen el péptido vasoconstrictor neuropéptido Y (NPY).²³

Rinitis no alérgica-no infecciosa

El término rinitis no alérgica-no infecciosa se aplica a la afección nasal en la que los síntomas son idénticos a la rinitis alérgica pero la causa alérgica se ha excluido. Estas enfermedades no alérgicas^{1,5} se clasifican en:

- Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico
- Rinitis irritativa-tóxica (rinitis ocupacional)
- Rinitis hormonal
- Rinitis provocada por medicamentos
- Rinitis provocada por aire frío y seco
- Rinitis debida a factores físicos y químicos
- Rinitis producida por alimentos
- Rinitis producida por emociones
- Rinitis atrófica
- Causas misceláneas
- Rinitis idiopática (referida como vasomotora, rinitis perenne no alérgica-no infecciosa) y que actualmente debe ser referida como rinitis no alérgica^{6,16}

Tipos de rinitis no alérgica

Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico

Descrita en pacientes con más de 20% de eosinófilos en citología nasal y síntomas como: estornudos, rinorrea acuosa profusa, prurito nasal, obstrucción nasal, y ocasionalmente disfunción del olfato.^{1,9,11,15} En esta enfermedad no existe evidencia de alergia, pruebas cutáneas negativas o ausencia de anticuerpos séricos IgE a alérgenos específicos. La prevalencia de rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico varía entre 13 y 33% en pacientes con rinitis no alérgica. Su origen se

desconoce, su presentación es similar a la tríada ASA (poliposis nasal, asma e intolerancia a la aspirina). Debido a que los pacientes con rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico con frecuencia padecen pólipos nasales y asma posteriormente, se ha sugerido que esta rinitis podría corresponder a una expresión temprana de la tríada ASA.^{1,5,25,26}

Rinitis irritativa-tóxica (ocupacional)

Provocada por exposición a agentes irritativos o tóxicos como: sustancias químicas, pegamentos, solventes, humo de cigarro, materia particulada en el trabajo. Estos agentes actúan a través de mecanismos no inmunológicos y provocan irritación, obstrucción nasal, rinorrea acuosa, escurrimiento retrorrenal y estornudos.^{1,4,9,13,27} Es posible que el daño o la estimulación de las células epiteliales nasales y neuronas producidos por estos agentes provoquen síntesis de mediadores proinflamatorios y neuromediadores. Se ha observado infiltrado celular en la mucosa nasal con predominio de células tipo TH2, incluidos eosinófilos, células IgE-positivas y aumento de IL-4 en niños no alérgicos fumadores pasivos y en adultos fumadores.³

La exposición a agentes microbianos no alergénicos, por ejemplo endotoxina y beta 1,3-glucan en los trabajadores que emplean fertilizantes,²⁸ así como al pentóxido de vanadium (irritante de las vías respiratorias encontrado en aceites combustibles y usado en calderas)²⁹ produce cambios proinflamatorios en la mucosa nasal. Suele asociarse con efectos en la conjuntiva y los senos paranasales y con síntomas bronquiales; aproximadamente en 70% de los pacientes estos síntomas disminuyen cuando se evitan los agentes precipitantes.

Rinitis hormonal

Se asocia con hipotiroidismo, acromegalia, inicio de la pubertad y embarazo; también se ha observado en mujeres durante la posmenopausia y en hombres mayores de 60 años.^{1,4,5,9,13} Un estudio multicéntrico demostró que la incidencia acumulativa de rinitis en el embarazo es de 22% y en mujeres fumadoras este porcentaje aumentaba a 69%.^{1,30} La evidencia que relaciona hipotiroidismo con padecimiento nasal es escasa, y el incremento de rinorrea asociada con enfermedad tiroidea es anecdótica.^{9,13}

Aunque los mecanismos precisos se desconocen, estudios de hormonas sexuales sugieren que éstas pueden

provocar inflamación nasal. Los estrógenos producen vasodilatación en el aparato genital femenino, y muestran efectos similares en la nariz, que causa obstrucción nasal e hipersecreción nasal. El beta-estradiol y la progesterona incrementan la expresión de receptores H_1 de histamina en células epiteliales de la nariz y en células endoteliales de la mucosa microvascular,^{4,31} e inducen migración de eosinófilos o su desgranulación.¹⁹ Estos efectos contrastan con los producidos por la testosterona, que disminuye la activación de eosinófilos y su viabilidad.³²

Rinitis inducida por medicamentos

La aspirina, los medicamentos antiinflamatorios no esteroides, los beta-bloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), la metildopa, los anticonceptivos orales, los agentes psicotrópicos y los descongestionantes nasales (oximetazolina, nafazolina, xilometazolina) pueden provocar síntomas de rinitis cuando se administran de forma tópica o sistémica. La rinitis provocada por medicamentos puede subdividirse en forma predecible (farmacológica), o no predecible (hipersensibilidad a la aspirina).^{1,4,5,9}

Rinitis sensible a la aspirina-enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

Es una forma de rinitis perenne no alérgica-no infecciosa, frecuentemente asociada con pólipos nasales y asma intrínseca (conocida como tríada de aspirina o Samter). Existe evidencia en lavados nasales de un aumento en la producción de sulfidopéptido leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄ posterior al reto con aspirina.^{4,5,33,34} Se ha demostrado que las reacciones de las vías respiratorias a la aspirina son atenuadas por inhibidores de 5-lipooxigenasa y antagonistas de receptores de leucotrienos.³⁵⁻³⁷ Es evidente que coexisten también alteraciones en el equilibrio de los receptores de prostanoide E (EP) tisulares. Estudios de biopsia nasal revelan un incremento de receptores EP₁ y EP₂ principalmente en células epiteliales tubulina positiva y en células caliciformes mucina 5 subtipos A y B (Muc-5AC positivas); así como una disminución en la expresión de receptores EP₂ en células inflamatorias de la nariz.³⁸ EP₂ constituye el receptor a través del cual la prostaglandina E₂ (PGE₂) ejerce sus efectos antiinfla-

matorios, este defecto puede ser un factor importante que contribuya a la presencia de células inflamatorias en la mucosa nasosinusal. Se ha reportado inhibición de la apoptosis de eosinófilos.^{5,34}

Rinitis medicamentosa

Se caracteriza por hiperreactividad nasal, edema de la mucosa, congestión nasal de rebote y tolerancia inducida o agravada por el abuso de vasoconstrictores tópicos con o sin conservadores.³ Los mecanismos relacionados se consideran secundarios a una disminución en la regulación de receptores alfa adrenérgicos, debido a estimulación constante,^{4,5,39} lo que provoca tolerancia. Se producen cambios inflamatorios patológicos y estructurales en la mucosa. Se asocia con el abuso prolongado de descongestionantes tópicos por varios meses,⁴⁰ aunque los síntomas pueden aparecer después de un periodo mucho más corto de administración.^{41,42} Los efectos adversos son raros cuando estos agentes se usan hasta por una semana.^{43,44} La rinitis medicamentosa también puede estar relacionada con la formulación del descongestionante nasal, la concentración y combinación de conservadores, antibacterianos, estabilizadores y el pH.^{4,5,45-47}

Rinitis provocada por aire frío-seco

Se caracteriza por la liberación de mediadores de células cebadas en secreciones nasales; Togias y col., demostraron que al provocar la nariz unilateralmente, se produce una respuesta secretora bilateral, lo que sugiere un reflejo neural.^{4,5,48-50} La rinorrea asociada se debe a la estimulación parasimpática glandular, que es parcialmente bloqueada por la administración de atropina.⁵¹ Cuando se les reta a estos pacientes con histamina, no muestran diferencia alguna con respecto a sujetos controles.⁵² Estudios celulares nasales posteriores al reto con aire seco y frío demuestran también un grado importante de pérdida de células epiteliales vs controles.⁵³

Es posible que exista un defecto en humidificar el aire inhalado a temperaturas extremas que resulta en aumento de osmolaridad en el líquido periepitelial y provoca, consecuentemente, la pérdida de células epiteliales. Quizá en un intento por restaurar la homeostasia tisular, exista una reacción en la mucosa con la subsecuente activación de células cebadas y de nervios irritativos sensoriales. Se ha demostrado que el estado de hiperosmolaridad

provoca la liberación de mediadores por las células cebadas *in vitro*⁵⁴ e *in vivo*,⁵⁵ así como la activación de terminaciones nerviosas sensoriales en la nariz.⁵⁶ Existe evidencia que apoya un estado de hiperreactividad neural mediada a través de nervios sensoriales sensibles a la capsaicina.^{4,5,57} Otra teoría es la de sobreinterpretación por el sistema nervioso central de un estímulo o señal irritativa inocua, o un estado de disfunción autonómica, que provoca síntomas dependientes del sistema dominante (simpático vs parasimpático).^{4,57}

Rinitis provocada por alimentos (rinitis gustatoria)

Es la rinorrea excesiva posterior a la ingestión de ciertos alimentos, particularmente los condimentados. Se cree que la reacción es puramente neurogénica con sobreestimulación del sistema nervioso parasimpático, y es parcialmente bloqueada con la aplicación de atropina^{1,4,58} o bromuro de ipratropio.⁵⁹ Condimentos como chiles y salsas causan síntomas a través de la capsaicina contenida en ellos, la cual estimula las fibras nerviosas sensoriales y produce liberación de neuropéptidos.^{4,5,60,61}

Rinitis atrófica

Existe atrofia de la mucosa nasal y el hueso subyacente; los pacientes suelen tener nariz amplia, mecánicamente sin obstrucción pero con síntomas de congestión nasal, con costras y secreción maloliente. Se ha reportado infección por *Klebsiella ozaenae*,^{62,63} aunque se desconoce si constituye la causa primaria. Puede existir atrofia secundaria a cirugía excesiva, radioterapia, enfermedad granulomatosa crónica y neoplasias.^{4,5,62}

Causas misceláneas

Varios estímulos físicos y químicos pueden ocasionar rinitis, incluida la exposición a contaminantes ambientales. Se han asociado con la rinitis situaciones de estrés, así como el estímulo sexual. En los niños, el reflujo gastroesofágico se ha relacionado con rinitis.^{4,64}

Rinitis no alérgica (rinitis idiopática, referida también como rinitis vasomotora o rinitis no alérgica)^{1,4-6,9,16}

Se sugiere que el término rinitis no alérgica⁶ reemplace al término rinitis vasomotora. Este último sugiere la existencia de anomalías intrínsecas

nasales vasculares y glandulares, como las causas fisiológicas principales de la inflamación nasal. No obstante, información reciente sugiere que la rinitis no alérgica probablemente se deba a anomalías neurosensoriales y que la inflamación no participe como componente importante, por lo que el término rinitis (condiciones anormales de la nariz) sería más adecuado en lugar de una forma de rinitis (inflamación de la nariz). Estos pacientes no son alérgicos.⁶

La rinitis no alérgica se ha definido como una enfermedad crónica caracterizada por uno o más síntomas, con congestión nasal y rinorrea como síntomas primarios. Otros síntomas asociados son: escurrimiento retronal en ausencia de una causa faríngea de hipersecreción de moco o enfermedad por reflujo, aclaramiento de garganta, tos, disfunción de la trompa de Eustaquio (presión ótica, tronidos, dolor), estornudos, hiposmia, presión facial o cefalea. Estos síntomas de rinitis no alérgica pueden ser perennes o estacionales (por ejemplo, climáticos), persistentes o intermitentes, o provocados por factores específicos que pueden incluir: aire frío, cambios climáticos (temperatura, humedad, presión barométrica), olores fuertes (perfumes, olores al cocinar, flores, olores por químicos), humo de tabaco; cambios en las concentraciones de hormonas sexuales, contaminantes y químicos (sustancias orgánicas volátiles); ejercicio, ingestión de alcohol. Los síntomas pueden ser provocados por uno o más de los factores precipitantes mencionados.^{6,16}

No existe evidencia actual de que los pacientes que responden a cambios climáticos como precipitantes difieran de quienes responden a perfumes o a olores fuertes. Más aún, tampoco hay evidencia que sugiera que un paciente con estos síntomas clínicos, y en los que no se haya identificado algún factor precipitante, sea diferente de los pacientes que tengan factores precipitantes evidentes; por lo que la rinitis no alérgica puede ser diagnosticada a pesar de la presencia o ausencia de factores precipitantes definidos.^{6,16}

Existe una relación de 2:1 a 3:1 (mujer:hombre) en la incidencia de rinitis no alérgica, ocurre predominantemente en adultos (se desconoce la incidencia en población pediátrica). En la rinitis no alérgica la mucosa nasal tiene apariencia normal, y a veces enrojecida, con escaso moco. La rinitis no alérgica se asocia con pruebas cutáneas de alergia negativas o irrelevantes (tipo Prick

o determinación IgE antígeno específico). Esta rinitis puede aparecer con afecciones concomitantes como: rinorrea relacionada con alimentos, eosinofilia nasal leve (menos de 5%), disfunción de la trompa de Eustaquio (presión ótica, tronidos, dolor) y rinitis senil.

Los síntomas de rinitis no alérgica no son causados por otros factores etiológicos conocidos, como:

- Rinosinusitis crónica o pólipos nasales.
- Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico con eosinofilia nasal mayor de 5%.
- Rinosinusitis crónica relacionada con aspirina, pólipos nasales, o asma, aunque la rinitis no alérgica generalmente es vista como una de las características clínicas de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.
- Rinitis infecciosa o rinosinusitis (por ejemplo, infecciones respiratorias de las vías respiratorias superiores, rinosinusitis bacteriana-micótica, y rinitis bacteriana).
- Anormalidades anatómicas.
- Administración de medicamentos (por ejemplo, efectos adversos por la administración de medicamentos sistémicos o aplicación excesiva de descongestionantes tópicos).
- Fístula de líquido cefalorraquídeo.
- Embarazo.

Fisiopatología

Entender la fisiopatología del síndrome rinitis crónica no alérgica obliga a conocer el ambiente local-nasal, la anatomía endoscópica y los síndromes sistémicos “funcionales”.^{5,16}

Anatomía endoscópica

Es importante conocer la anatomía micro-endoscópica nasal, ya que varias enfermedades pueden alterar la función dinámica de la nariz.^{16,65} La desviación del tabique nasal puede causar estrechamiento de los cornetes inferior y medio en el lado de la desviación e hipertrofia en el lado contralateral. Los síntomas de rinitis son proporcionales al estado del tabique nasal.⁶⁶ El colapso de la punta nasal e inflamación del tejido del ala nasal pueden obstruir la valva nasal e incrementar la resistencia al flujo de aire, tiene más prevalencia en la senectud.⁶⁷ McAuliffe propuso que las áreas de contacto

en los cornetes podrían proporcionar dolor,⁶⁸ como la cefalea de Sluder; sin embargo, otros investigadores no han confirmado esta relación con dolor o rinitis.^{69,70}

La hipertrofia de cornetes es una causa frecuente de obstrucción nasal, que conlleva a múltiples procedimientos quirúrgicos para su reducción; no obstante, poco se conoce de esta afección.

Entopia

Constituye la alergia nasal localizada sin evidencia sistémica de atopia.⁷¹ Las pruebas de alergias cutáneas y sanguíneas son negativas y hay ausencia de eosinofilia. Los pacientes con rinitis no alérgica que responden a corticosteroides intranasales pueden haber sufrido entopia.⁷²

La evidencia de células inflamatorias alérgicas favorece el concepto de entopia. Powe y col. identificaron diferencias inmunohistológicas entre pacientes con rinitis alérgica perenne, rinitis no alérgica y controles.⁷³ Los pacientes con rinitis no alérgica tuvieron mayor cantidad de linfocitos T CD3+, CD25+ y CD45RA+ en la mucosa nasal vs controles ($p = 0.025$). CD4 y otros linfocitos tuvieron números equivalentes en rinitis alérgica y no alérgica, que fueron mayores que en los controles. Algunos de estos linfocitos pudieran tener distintos subtipos de regulación Tregs, IL-17 y otros fenotipos. Los pacientes con rinitis no alérgica tuvieron mayor número de células CD8+ que los pacientes con rinitis alérgica ($p = 0.02$) y que los controles. Los pacientes con rinitis alérgica tuvieron mayor número de células epiteliales HLA-DR alfa+ que quienes tenían rinitis no alérgica ($p = 0.007$).

Rondón y col. también identificaron respuesta inmediata y dual (inmediata y tardía) posterior a la provocación nasal con extracto de polen de pasto en 22 de 35 pacientes con rinitis no alérgica.⁷⁴ La IgE nasal vs polen de pasto se detectó en 35% de los pacientes con rinitis no alérgica con prueba de provocación nasal positiva, lo que sugiere que la prueba de provocación puede ser más sensible como indicador que pruebas de RAST o pruebas similares para detectar IgE nasal. Estos estudios sugieren que 22 a 63% de los pacientes con rinitis no alérgica de la población estudiada padecían entopia.

Disfunción nociceptora

El nervio trigémino inerva la mucosa nasal a través de sus ramas primera oftálmica y segunda maxilar.^{4,5,75}

Contiene fibras nerviosas mielinizadas tipo Ad, conductoras rápidas, y fibras nerviosas no mielinizadas tipo C, conductoras lentas. Los axones distales se encuentran altamente ramificados. Los sinusoides venosos profundos y anastomosis arteriovenosas se encuentran ricamente inervados. Las glándulas submucosas y sus vasos sanguíneos poseen una red de fibras alrededor de cada acino. Los vasos de la lámina propia superficial están escasamente inervados. Las terminaciones nerviosas finas se encuentran entre las fuertes uniones de las células epiteliales.

A nivel cortical se percibe gran cantidad de sensaciones que emanan de la mucosa nasal a través de vías aferentes quimiosensoriales y mecanosensoriales. Las sensaciones Ad, rápidamente transmitidas, incluyen: calor, dolor quemante (primer dolor) y sensación de frío.⁷⁶ Estas vías aferentes inervan los sistemas del tallo cerebral que regulan el trabajo de la respiración, cada inspiración-espирación, así como conductas de evasión.

Las fibras nerviosas tipo C transmiten lentamente sensaciones de malestar, parestesia, tacto fino. Pueden también conducir las sensaciones de estiramiento o elasticidad mecánica causadas por el llenado de los sinusoides venosos, la distensión de sus paredes y los cambios en la dimensión de las células epiteliales, cuando son sometidas a cambios en las condiciones osmóticas en el líquido de superficie celular.⁷⁷

La colección de los sensores proteicos en la neurona se encuentra en estado inestable, cambia constantemente dependiendo de los cambios del aire inhalado, desensibilización, inflamación y neurotrofinas. La neuroplasticidad de los sensores, y de otros receptores moduladores y neurotransmisores, es parcialmente controlada por el leucotrieno B4 y las neurotrofinas, como el factor de crecimiento nervioso y su receptor TrkA, el factor neurotrófico derivado cerebral y la neurotrofina 4 con su receptor TrkB, y la neurotrofina 3 con su receptor TrkC.⁷⁸

Mediadores como la bradicinina y otros péptidos inflamatorios; histamina y otras aminas, purinas (receptores P2X), protones (canales iónicos sensibles a ácidos, ASIC), canales de iones de potasio, otros leucotrienos, y metabolitos del ácido araquidónico pueden actuar conjuntamente sobre una neurona individual vía

“autorreceptores estimulatorios”. Combinaciones de éstos y de receptores potenciales transitorios de canales iónicos (TRP) pueden estar en otras neuronas.⁷⁹ Una combinación de sensores importante para la inervación visceral la conforman el receptor de la capsaicina (receptor potencial transitorio tipo 1, TRPV1), ASIC3, y receptores P2X.^{80,81} Por lo menos 30 de las 143 proteínas TRP pueden estar en las células epiteliales y neuronas de la mucosa nasal. Estas proteínas forman homotetrámeros y heterotetrámeros, que afinan las condiciones precisas que las activan y provocan despolarización neuronal. TRPV3 y TRPV4 son osmorreceptores que responden a la torsión mecánica aplicada por las células epiteliales, cuya forma cambia en respuesta a variaciones en la tonicidad del líquido de superficie celular epitelial. La evaporación producida para humidificar el aire seco y frío produce un líquido hipertónico, mientras que la inhalación de vapor con condensación en la mucosa puede disminuir la tonicidad. Estos sutiles cambios son evaluados por una neurona “térmica” a través de los cambios en energía ganados o perdidos como calor (entalpía). Los receptores TRPV3 y TRPV4 a través de sus neuronas transportan mensajes de temperaturas entre 22 y 40°C hacia el sistema nervioso central.^{4,16}

El TRPV1 se activa con: capsaicina, etanol, hidrogeniones (H⁺), anestésicos locales y temperaturas mayores de 42°C. Al activarse existe una entrada de Ca²⁺ y Na⁺ que despolarizan la neurona. Temperaturas más peligrosas, mayores de 52°C, activan canales iónicos TRPV2 que despolarizan las fibras nerviosas Ad. Temperaturas frías menores de 22°C activan receptores TRP melanostatina 4 y TRPM8. El TRPM4 también es el receptor para menta; su principal función es la de quimiorreceptor. El TRPM8 es el receptor de mentol y la función de estas fibras nerviosas Ad es decisiva para valorar la evaporación de agua en el líquido de superficie celular epitelial realizada con cada respiración y, por tanto, el enfriamiento de la mucosa superficial.

El mayor enfriamiento implica un flujo de aire más rápido, mayor evaporación, menor resistencia al flujo de aire y, en consecuencia, mayor ventilación nasal. El proceso de enfriamiento también afecta la movilidad de los lisofosfolípidos en la membrana plasmática; esta fluidez de membrana es el regulador probable de la actividad del TRPM8 en vivo.⁸² La estimulación al tallo cerebral con el

TRPM8 ayuda a determinar la fuerza muscular requerida para inhalar aire, el trabajo de respirar. La disfunción de este sistema puede contribuir a la disnea.^{4,16}

La capsaicina aplicada en forma tópica a la mucosa nasal es una terapia eficaz contra la rinitis no alérgica.⁸³ El tratamiento con capsaicina reduce la congestión nasal hasta por seis meses. No tiene efecto en la rinitis alérgica. Estos datos sugieren que el aumento en la función de los nervios nociceptores participa en la fisiopatología de la rinitis no alérgica y que la inactivación específica de TRPV1 tiene un papel relevante en su tratamiento.

Los procesos neuronales extensamente ramificados en la mucosa nasal tienen funciones eferentes. Poseen varicosidades que secretan neurotransmisores hacia el intersticio. La liberación de CGRP produce vasodilatación, mientras que la neurocinina A, sustancia P y GRP son secretagogos glandulares. A esta función eferente de las fibras nerviosas tipo C aferentes se le llama respuesta axónica, y a los efectos de los neurotransmisores liberados se les refiere como inflamación neurogénica.

En humanos, la provocación nasal con solución salina hipertónica estimula sensaciones unilaterales de primer dolor y segundo dolor, congestión nasal y rinorrea, la liberación de sustancia P en la nariz y exocitosis glandular.⁸⁴ No existe componente vascular en inflamación o exudación. En contraste, los pacientes con síndrome de fatiga crónica, en los que se ha encontrado alta prevalencia de rinitis no alérgica,⁸⁵ muestran diferentes y significativas respuestas axónicas. La provocación nasal con solución salina hipertónica causa respuestas de dolor exageradas, pero respuestas secretoras glandulares irrelevantes que no son dependientes de la dosis.⁸⁶ Esto indica que la respuesta axonal y la función periférica de fibras neuronales tipo C son defectuosas en este subtipo de pacientes con rinitis no alérgica.

Los pacientes con síndrome de fatiga crónica muestran también mayor malestar y dolor en las regiones de los senos paranasales vs pacientes con rinitis alérgica, rinosinusitis aguda y crónica y controles. Esto demuestra hiperalgesia sistémica en pacientes con síndrome de fatiga crónica, en quienes el simple hecho de tocarles la mucosa nasal genera sensaciones de dolor severo. Estos hallazgos implican hiperrespuesta trigeminal, hiperalgesia y alodinia en el subgrupo de rinitis idiopática. La activación aferente prolongada, el daño a los

nervios y la generación de neurotrofinas conducen a una estimulación de TRPV1 y probablemente otros sensores proteicos en las terminaciones nerviosas periféricas de la mucosa. Estos nervios se vuelven fáciles de despolarizar en respuesta a estímulos nocivos. Este estado se conoce como sensibilización periférica.^{4,16}

La sensibilización central representa una hiperexcitabilidad de la médula espinal. El tacto ligero periférico y potencialmente el frío a través de mecanorreceptores y otras fibras Ad son percibidos como dolor (alodinia). Los receptores opioides presinápticos, los canales iónicos calcio dependientes, los canales de sodio postsinápticos y los receptores para glutamato, norepinefrina, 5-HT y GABA son inducidos durante la sensibilización central. El incremento en la sensibilidad quimiosensorial trigeminal observado en pacientes con síndrome de fatiga crónica se observa también en el síndrome del edificio enfermo y sensibilidad química múltiple.⁸⁷

Disfunción autonómica

Se asocia con rinitis no alérgica.^{4,16,88} El síndrome de dolor medio facial tiene mucha similitud clínica con las cefaleas tensionales. Los pacientes sufren presión nasal, pesadez de la cabeza, opresión y describen que su nariz se siente bloqueada, aunque no exista obstrucción real al paso del aire.⁸⁹ Las regiones de dolor son generalmente simétricas y afectan la región del puente nasal y el área periorbitaria y maxilar. Los síntomas pueden comenzar como episodios intermitentes y progresan a malestar y dolor continuo. No hay factores claramente exacerbantes o mitigantes del dolor. Los analgésicos, los antibióticos y los corticosteroides intranasales son ineficaces, a menos que exista un efecto placebo significativo y prolongado. La administración de dosis bajas de amitriptilina (20 mg) por un periodo de seis meses ha mostrado ser benéfica. El mecanismo se desconoce.

En rinitis disautonómica también se reportan comúnmente cefalea y mareos (67%), aunque el vértigo no (17%).⁹⁰ Hubo palpitaciones en 72%. Los síntomas de broncoespasmo no confirmado –como asma (29%), reflujo gastroesofágico (62%) y síndrome de colon irritable (88%)– indican que la rinitis no alérgica es sólo una parte de un gran patrón de síndromes autonómicos y órganos disfuncionales. Otras enfermedades descritas como funcionales, en las que la disfunción autonómica participa

en forma relevante, incluyen: síndrome de fatiga crónica, fibromialgia (hiperalgesia sistémica), enfermedad de la guerra del Golfo, migrañas, cistitis intersticial.^{91,92}

CONCLUSIÓN

Aunque el porcentaje de pacientes con rinitis no alérgica no infecciosa, con causa o factor precipitante conocido, se ha incrementado en los últimos años, alrededor de 50% de los pacientes todavía se tendrán que clasificar como rinitis no alérgica, hoy conocida como rinitis no alérgica (antes rinitis idiopática o rinitis vasomotora). Esperamos entender pronto la compleja fisiopatología de estas afecciones y que eso conduzca a mejores opciones terapéuticas. Será importante que este grupo de pacientes sea evaluado en su totalidad por el rinólogo o el inmuno-alergólogo calificado y determine su mejor tratamiento posible.

REFERENCIAS

- Bachert C. Persistent rhinitis - allergic or nonallergic? *Allergy* 2004;59(Suppl. 76):11-15.
- Sacre Hazouri JA. Rinitis alérgica. Enfermedades coexistentes y complicaciones. Revisión y análisis. *Rev Alerg Mex* 2006;53(1):9-29.
- Sacre Hazouri JA, Lozano Sáenz J, Galindo Rodríguez G, González Díaz S y col. Rinitis crónica. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2005;14(1).
- Baraniuk JN, Shusterman D. Nonallergic rhinitis. New York: Clinical Allergy and Immunology. Informa Healthcare, 2007.
- Salib RJ, Harries PG, Nair SB, Howarth PH. Mechanisms and mediators of nasal symptoms in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:393-404.
- Kaliner M, Baraniuk J, Benninger M, Bernstein J, et al. Consensus definition of nonallergic rhinopathy, previously referred to as vasomotor rhinitis, nonallergic rhinitis, and/or idiopathic rhinitis. *NAR Consensus Panel Proceedings, Part 1. WAO Journal* 2009;2(6):119-120.
- Lund VJ, Aaronson A, Bousquet J, et al. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 1994;19:5-34.
- Hansen B, Mygind N. How often do normal persons sneeze and blow the nose? *Rhinology* 2002;40:10-12.
- Van Cauwenberge PB, Wang D, Ingels K, Bachert C. Rhinitis: the spectrum of the disease. In: *Asthma and Rhinitis*. 2nd ed. Busse WW, Holgate ST, editors. Oxford: Blackwell Science, 2000;p:6-13.
- Fokkens WJ. Thoughts on the pathophysiology of nonallergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Reports* 2002;2:203-209.
- Mullarkey MF, Hill JS, Webb DR. Allergic and non-allergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1980;65:122-126.
- Jessen M, Janzon L. Prevalence of non-allergic nasal complaints in urban and a rural population in Sweden. *Allergy* 1989;44:582-587.
- Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameter in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:478-518.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl.):S147-S334.
- Settipane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:494-507.
- Baraniuk JN. Pathogenic mechanisms of idiopathic non-allergic rhinitis. *NAR Consensus Panel Proceedings, Part 1. WAO Journal* 2009;2(6):106-114.
- Dawes JD, Prichard MM. Studies of the vascular arrangements of the nose. *J Anat* 1953;87:311-322.
- Malm L. Sympathetic influence on the nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 1977;83:20-21.
- Cauna N. Electron microscopy of the nasal vascular bed and its nerve supply. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970;79:443-450.
- Eccles R. Neurological and pharmacological considerations. In: Proctor DF, Andersen I, editors. *The nose, upper airway physiology, and the atmospheric environment*. Amsterdam: Elsevier Bio-Medical Press, 1982;p:191-214.
- Baraniuk JN, Lundgren JD, Okayama M, Mullol J, et al. Vasoactive intestinal peptide in human nasal mucosa. *J Clin Invest* 1990;86:825-831.
- Konno A, Togawa K. Role of the vidian nerve in nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88:258-266.
- Pernow J. Co-release and functional interactions of neuropeptide Y and noradrenaline in peripheral sympathetic vascular control. *Acta Physiol Scand* 1988;568(Suppl.):1-56.
- Hall LJ, Jackson RT. Effects of alpha and beta adrenergic agonists on nasal blood flow. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1968;77:1120-1130.
- Settipane GA, Klein DE. Non allergic rhinitis: demography of eosinophils in nasal smear, blood total eosinophil counts and IgE levels. *N Eng Reg Allergy Proc* 1985;6:363-366.
- Moneret-Vautrin DA, Hsieh H, Wayoff M, Guyot JL, et al. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann Allergy* 1990;64:513-518.
- Tunnicliffe WS, O'Hickey SP, Fletcher TJ, Miles TF, et al. Pulmonary function and respiratory symptoms in a population of airport workers. *Occupat Environ Med* 1999;56:118-123.
- Douwes J, Wouters I, Dubbeld H, van Zwielen L, et al. Upper airway inflammation assessed by nasal lavage in compost workers: a relation with bio-aerosol exposure. *Am J Ind Med* 2000;37:459-468.
- Hauser R, Elreedy S, Hoppin JA, Christiani DC. Upper airway response in workers exposed to fuel oil ash: nasal lavage analysis. *Occupat Environ Med* 1995;52:353-358.

30. Ellegard E, Hellgren M, Toren K, Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49:98-101.
31. Hamano N, Terada N, Maesako K, Ikeda T, et al. Expression of histamine receptors in nasal epithelial cells and endothelial cells – the effects of sex hormones. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:220-227.
32. Hamano N, Terada N, Maesako K, Numata T, Konno A. Effect of sex hormones on eosinophilic inflammation in nasal mucosa. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:263-269.
33. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL. Release of leukotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:847-854.
34. Schapowal AG, Simon HU, Schmitz-Schumann M. Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1995;49:235-250.
35. Christie PE, Smith CM, Lee TH. The potent and selective sulfidopeptide leukotriene antagonist, SK&F 104353, inhibits aspirin-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:957-958.
36. Dahlén B, Kumlin M, Margolskee DJ, Larsson C, et al. The leukotriene-receptor antagonist MK-0679 blocks airway obstruction induced by inhaled lysine-aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1018-1026.
37. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1447-1451.
38. Ying S, Meng Q, Scadding G, Parikh A, et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis is associated with reduced E-prostanoid 2 receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:312-318.
39. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:478-518.
40. Toohill RJ, Lehman RH, Grossman TW, Belson TP. Rhinitis medicamentosa. *Laryngoscope* 1981;91:1614-1621.
41. Graf P, Juto JE. Decongestion effect and rebound swelling of the nasal mucosa during 4-week use of oxymetazoline. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994;56:157-160.
42. Graf P, Hallen H, Juto JE. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol* 1995;115:71-75.
43. Stride RD. Nasal decongestant therapy. *Br J Clin Pract* 1967;21:541-548.
44. Connell JT. Rhinometry: measurement of nasal patency. *Ann Allergy* 1982;49:179-185.
45. Graf P, Juto JE. Histamine sensitivity in the nasal mucosa during four-week use of oxymetazoline. *Rhinology* 1994;32:123-126.
46. Graf P. Rhinitis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment. *Allergy* 1997;52:28-34.
47. Sacre Hazouri JA, de la Torre González C, López González AL, Álvarez Vega R. Prescripción de corticosteroides intranasales para la rinoconjuntivitis alérgica y rinosinusitis en la edad pediátrica. *Rev Alerg Mex* 2007;54(6):205-212.
48. Togias AG, Naclerio RM, Proud D, Fish JE, et al. Nasal challenge with cold, dry air results in release of inflammatory mediators. Possible mast cell involvement. *J Clin Invest* 1985;76:1375-1381.
49. Proud D, Bailey GS, Naclerio RM, Reynolds CJ, et al. Tryptase and histamine as markers to evaluate mast cell activation during the responses to nasal challenge with allergen, cold, dry air, and hyperosmolar solutions. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1098-1110.
50. Philip G, Jankowski R, Baroody FM, Naclerio RM, Togias AG. Reflex activation of nasal secretion by unilateral inhalation of cold dry air. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1616-1622.
51. Cruz AA, Togias AG, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, et al. Local application of atropine attenuates the upper airway reaction to cold, dry air. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:340-346.
52. Togias A, Lykens K, Kagey-Sobotka A, Eggleston PA, et al. Studies on the relationships between sensitivity to cold, dry air, hyperosmolar solutions, and histamine in the adult nose. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1428-1433.
53. Cruz AA, Naclerio RM, Proud D, Togias A. Epithelial cell detachment is observed during the nasal reaction to cold, dry air (CDA). *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:147.
54. Eggleston PA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. A comparison of the osmotic activation of basophils and human lung mast cells. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1043-1048.
55. Silber G, Proud D, Warner J, Naclerio R, et al. *In vivo* release of inflammatory mediators by hyperosmolar solutions. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:606-612.
56. Togias A, Lai G, Philip G. Hyperosmolar nasal challenge stimulates reflex nasal secretion. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:217.
57. Sarin S, Undem B, Sanico A, Togias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:999-1016.
58. Raphael G, Raphael MH, Kaliner M. Gustatory rhinitis: a syndrome of food-induced rhinorrhea. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:110-115.
59. Ostberg B, Winther B, Mygind N. Cold air-induced rhinorrhea and high-dose ipratropium. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:160-162.
60. Lacroix JS, Buvelot JM, Polla BS, Lundberg JM. Improvement of symptoms of non-allergic chronic rhinitis by local treatment with capsaicin. *Clin Exp Allergy* 1991;21:595-600.
61. Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev* 1991;43:143-201.
62. Scadding GK. Non-allergic rhinitis: diagnosis and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:15-20.
63. Henriksen SD, Gundersen WB. The etiology of ozaena. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1959;47:380-386.
64. Halstead LA. Role of gastroesophageal reflux in pediatric

- upper airway disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:208-214.
65. Sacre Hazouri JA. Rinofaringolaringoscopia flexible en la evaluación de pacientes con problemas alérgicos y de vías respiratorias altas. *Rev Alerg Mex* 1996;43(6):157-164.
 66. Elahi MM, Frenkiel S, Fageeh N. Paraseptal structural changes and chronic sinus disease in relation to the deviated nasal septum. *J Otolaryngol* 1997;26:236-240.
 67. Reiss M, Reiss G. Rhinitis in old age. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002;91:535-559.
 68. McAuliffe GW, Goodell H, Wolff HG. Experimental studies on headache: pain from the nasal and paranasal structures. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1943;23:185-208.
 69. Abu-Bakra M, Jones NS. Does stimulation of the nasal mucosa cause referred pain to the face? *Clin Otolaryngol* 2001;26:403-432.
 70. Abu-Bakra M, Jones NS. Prevalence of nasal mucosal contact points in patients with facial pain compared with patients without facial pain. *J Laryngol Otol* 2001;115:629-632.
 71. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, et al. 'Entropy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1374-1379.
 72. Small P, Black M, Frenkiel S. Effects of treatment with beclomethasone dipropionate in subpopulations of perennial rhinitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:178-182.
 73. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001;31:864-872.
 74. Rondón C, Doña I, López S, Campo P, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy* 2008;63:1352-1358.
 75. Tai C-F, Baraniuk JN. Upper airway neurogenic mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:11-19.
 76. Dray A, Urban L, Dickenson A. Pharmacology of chronic pain. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:190-197.
 77. Belmonte C, Viana F. Molecular and cellular limits to somatosensory specificity. *Mol Pain* 2008;4:14.
 78. Spedding M, Gressens P. Neurotrophins and cytokines in neuronal plasticity. *Novartis Found Symp* 2008;289:222-233.
 79. Yu FH, Catterall WA. The VGL-chanome: a protein superfamily specialized for electrical signaling and ionic homeostasis. *Sci STKE* 2004 Oct 5;2004(253):re15. [Serial online, available at <http://www.stke.org/cgi/content/full/sigtrans;2004/253>].
 80. Vaughan RP, Szewczyk MT Jr, Lanosa MJ, Desesa CR, et al. Adenosine sensory transduction pathways contribute to activation of the sensory irritation response to inspired irritant vapors. *Toxicol Sci* 2006;93:411-421.
 81. Gao Z, Li JD, Sinoway LI, Li J. Effect of muscle interstitial pH on P2X and TRPV1 receptor-mediated pressor response. *J Appl Physiol* 2007;102:2288-2293.
 82. Andersson DA, Nash M, Bevan S. Modulation of the cold-activated channel TRPM8 by lysophospholipids and polyunsaturated fatty acids. *J Neurosci* 2007;27:3347-3355.
 83. Blom HM, Van Rijswijk JB, Garrelds IM, Mulder PG, et al. Intranasal capsaicin is efficacious in non-allergic, non-infectious perennial rhinitis. A placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 1997;27:796-801.
 84. Baraniuk JN, Ali M, Yuta A, Fang SY, Naranch K. Hypertonic saline nasal provocation stimulates nociceptive nerves, substance P release, and glandular mucous exocytosis in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:655-662.
 85. Baraniuk JN, Naranch K, Maibach H, Clauw DJ. Irritant rhinitis in allergic, nonallergic, control and chronic fatigue syndrome populations. *J Chronic Fatigue Syndr* 2000;7:3-31.
 86. Baraniuk JN, Petrie KN, Le U, Tai CF, et al. Neuropathology in rhinosinusitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:5-11.
 87. Shusterman D, Murphy MA. Nasal hyperreactivity in allergic and non-allergic rhinitis: a potential risk factor for non-specific building related illness. *Indoor Air* 2007;17:328-333.
 88. Malcomson KG. The vasomotor activities of the nasal mucous membrane. *J Laryngol Otol* 1959;73:73-98.
 89. Jones NS. Sinus headaches: avoiding over- and misdiagnosis. *Expert Rev Neurother* 2009;9:439-444.
 90. Elsheikh MN, Badran HM. Dysautonomia rhinitis: associated otolaryngologic manifestations and characterization based on autonomic function tests. *Acta Otolaryngol* 2006;126:1206-1212.
 91. Pogacnik T, Sega S, Pecnik B, Kiauta T. Autonomic function testing in patients with migraine. *Headache* 1993;33:545-550.
 92. Appel S, Kuritzky A, Zahavi I, Zigelman M, Akselrod S. Evidence for instability of the autonomic nervous system in patients with migraine headache. *Headache* 1992;32:10-17.