

# Fisiología de la mucosa respiratoria nasal y trastornos funcionales

JM Klossek  
X Dufour  
C Desmons-Grohler  
JP Fontanel

**Resumen.** – La fisiología de la mucosa respiratoria nasal es compleja. Cumple varias funciones: respiratoria, sensitiva, defensiva e inmunológica. En este fascículo se revisan los numerosos trabajos recientes y se analiza el funcionamiento de esta mucosa, que sigue conociéndose mal. El control de la respiración nasal, la función mucociliar y los mecanismos de defensa de la mucosa nasal son los principales capítulos abordados, así como los trastornos funcionales que son motivo frecuente de consulta: obstrucción nasal, rinorrea, etc.

© 2000, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, París. Todos los derechos reservados.

## Fisiología nasal

### INTRODUCCIÓN

La fisiología de las fosas nasales abarca un conjunto de fenómenos complejos cuyos mecanismos todavía no se conocen totalmente. Las principales funciones son la ventilación, la defensa de las vías aéreas superiores y la olfacción [56]. A continuación se abordarán las principales funciones de la mucosa nasosinusal, incluyendo los datos más recientes sobre la ventilación nasal, el papel de la mucosa nasal y sinusal en la respuesta inflamatoria frente a agresiones específicas (alergia, infección) o no (contaminación ambiental) y el sistema inmunitario vinculado a la mucosa nasosinusal (NALT) que es igualmente un campo de investigación para futuros tratamientos (vacuna) y para la comprensión de la fisiopatología

de afecciones frecuentes como las rinosinusitis alérgicas o la poliposis. La fisiología nasosinusal es compleja y su estudio, en constante progreso, es objeto de nuevos descubrimientos con numerosas aplicaciones clínicas en la práctica cotidiana: antihistamínicos, corticoides, antileucotrienos, etc.

### RESEÑA ANATÓMICA E HISTOLÓGICA [58]

#### ■ Anatomía macroscópica

Las cavidades nasales están limitadas por abajo por los procesos palatinos de los maxilares, por arriba y por delante por los cartílagos alares y triangulares y por los huesos de la nariz. Por detrás, el hueso etmoidal forma la bóveda nasal. El orificio anterior o vestíbulo es un canal con revestimiento cutáneo por delante y mucoso por detrás. Las válvulas nasal y septoturbinar forman parte del vestíbulo. El orificio posterior o coana comprende una parte superior, la arcada coanal, y una inferior, el umbral coanal. El receso etmoidoesfenoidal se encuentra por encima del orificio coanal. El suelo de las cavidades nasales, en forma de canal, está limitado medialmente por el septum y lateralmente por la pared lateral; ésta,

Jean-Michel Klossek : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Xavier Dufour : Chef de clinique, assistant des Hôpitaux.  
Catherine Desmons-Grohler : Interne des Hôpitaux.  
Jean-Pierre Fontanel : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.  
Service oto-rhino-laryngologique et chirurgie cervicofaciale, hôpital Jean-Bernard, 355, avenue Jacques-Cœur, 86021 Poitiers cedex, France.



**1** Representación esquemática de la mucosa nasal del cornete inferior. *m*: moco; *nc*: células no ciliadas; *g*: células caliciformes; *a*: células neurosecretorias; *bm*: membrana basal; *cap*: capilares; *gl*: glándulas serosas, mucosas o seromucosas.

o pared turbinal, comprende el cornete inferior y los cornetes etmoidales con sus meatos respectivos: es la pared de comunicación con las cavidades sinusales.

La bóveda nasal comprende esencialmente la hendidura olfatoria.

### ■ Histología

La mucosa nasal comprende una mucosa respiratoria y una mucosa olfatoria. En este artículo sólo se tratará la mucosa respiratoria (fig. 1).

La mucosa respiratoria comprende un epitelio de superficie compuesto por una base uniestratificada de células prismáticas ciliadas de tipo respiratorio que tienen aproximadamente 200 cilios de 5 a 10 µm de largo. Además de estas células, se observan células caliciformes mucíparas, células de reemplazamiento, profundas, que dan un aspecto pluriestratificado.

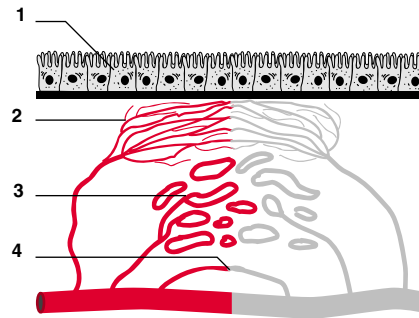
Entre las células epiteliales emerge por diversos lugares, el ostium de las glándulas acinotubulares que se encuentran en el corion. También se observan células melánicas, células del sistema endocrino difuso y linfocitos.

El corion se describe clásicamente con tres redes:

- la red superficial comprende fibrocolágeno laxo, encerrando una rica red vascular capilar y nerviosa;
- la red media es más marcada a nivel del cornete inferior; comprende arteriolas perpendiculares al plano mucoso que se anastomosan con las redes capilares profundas y superficiales;
- la red fibrocolágena profunda, densa, adherida al periostio, comprende una red arteriovenosa anastomosada en sábana <sup>[39]</sup>.

### VENTILACIÓN NASAL

El paso del aire inspirado y espirado en las cavidades nasales ha sido descrito con precisión en los trabajos de Swift y Proctor <sup>[91]</sup> a partir de piezas anatómicas. Lo esencial del paso del aire inspirado se realiza entre el cornete inferior y el cornete medio. El suelo nasal y el techo son las regiones menos ventiladas. Suele señalarse que el tamaño y la dirección de los orificios de las narinas pueden influir en la dirección y la



**2** Redes vasculares de la mucosa nasal: el cornete inferior. 1. Epitelio; 2. red superficial; 3. red del plexo cavernoso; 4. red profunda arteriovenosa.

velocidad del flujo aéreo, pero este parámetro aún no ha sido estudiado científicamente. En la espiración, la distribución es más dispersa, sobre todo con una buena distribución hacia las regiones olfativas. No obstante, estos resultados no tienen en cuenta las variaciones inducidas por las modificaciones de los cartílagos y de los músculos de la cavidad nasal, cuyo papel in vivo sigue siendo desconocido. En 1895, Kayser realiza la primera descripción científica de las modificaciones alternativas de la permeabilidad nasal denominado «ciclo nasal». Desde esta primera descripción, se han realizado numerosos trabajos para comprender este fenómeno y sus mecanismos. El análisis de estos diferentes trabajos permite constatar que solamente el 70 al 80 % de la población adulta presenta modificaciones cíclicas <sup>[42]</sup>. El ciclo nasal se caracteriza por una alternancia de vasoconstricción y de vasodilatación que afecta a todo el tejido vascular, cuyas principales localizaciones son el cornete inferior y el septum nasal. Su periodicidad puede variar de 1 a 5 horas, pero pueden observarse igualmente modificaciones vasculares asimétricas y no rítmicas <sup>[37]</sup>. El ciclo nasal afecta igualmente a la mucosa de las cavidades de los senos maxilares y etmoidales <sup>[53]</sup>. El ciclo nasal se modifica con la edad; un estudio realizado en 361 pacientes sin patologías rinosinuales sugiere que estas modificaciones pueden sobrevenir hasta los 16 años debido a modificaciones anatómicas y que, a continuación, se aprecia una cierta estabilización <sup>[61]</sup>. El mecanismo que rige estas modificaciones vasomotoras ha sido recordado recientemente por Lung <sup>[67]</sup>. La red vascular de la mucosa nasal comprende vasos de resistencia (arterias y arteriolas) y vasos de capacitancia (plexos cavernosos y venas). Suelen describirse a nivel del cornete inferior tres circuitos vasculares superpuestos (fig. 2) <sup>[18]</sup>:

- el más profundo corresponde al sistema de resistencia formado por anastomosis arteriovenosas que se hallan en el corion; un esfínter muscular liso permite regular los pasos directos entre sistemas arteriales y venosos;
- el circuito intermedio está formado por los plexos cavernosos, elementos de capacitancia del sistema; estas estructuras avalvulares se encuentran en el corion medio; su volumen dependerá de las anastomosis arteriovenosas proximales y de los esfínteres venosos distales;
- el más superficial comprende las terminaciones de las ramas ascendentes procedentes de la red arterial subperióstica y/o subpericondril; de estas arteriolas nace una red capilar de tipo fenestrado que se distribuye bajo la membrana basal en las estructuras epiteliales y glandulares; esta estructura es un lugar de intercambio, esencial para la defensa y la información del organismo.

En resumen, se constata que cada sistema puede ser regulado independientemente, pero también interactuar con los otros sistemas vasculares, creando las condiciones necesarias para una independencia en el seno de un sistema de interdepen-

dencia. La regulación de esta circulación es igualmente compleja. Los vasos de la mucosa nasal reciben estimulaciones constantes por el sistema simpático, mientras que el sistema parasimpático tendría una actividad más irregular. Las fibras simpáticas preganglionares provienen de las neuronas situadas en las astas anteriores de la médula torácica, entre C6 y D2. Algunas se terminan en los ganglios cervicales inferior y medio, pero la mayoría alcanza el ganglio cervical para hacer sinapsis. Las fibras postsinápticas se dirigen a través del nervio petroso mayor hacia el ganglio esfenopalatino. Algunas fibras acompañan a la carótida interna y después a la vascularización con destino a la región nasal [47]. Las fibras simpáticas contienen noradrenalina (NAR) o bien noradrenalina y neuropéptido Y (NPY), ambos mediadores vasoconstrictores. Los receptores  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ -adrenérgicos están presentes en la mucosa nasosinusal. Las fibras nerviosas simpáticas estimulan por la liberación de noradrenalina los receptores  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ , cuya distribución es mixta para los vasos de capacitancia y casi exclusiva [ $\alpha 2$ ] para los vasos de resistencia.

La estimulación simpática origina una vasoconstricción del sistema de resistencia por un mecanismo  $\alpha$ -adrenérgico y una vasoconstricción de los vasos de capacitancia por el mismo mecanismo, pero igualmente por una estimulación no adrenérgica y no colinérgica. Un estudio reciente *in vitro* sobre la mucosa del cornete medio ha permitido confirmar que la somatostatina y el neuropéptido Y provocan una vasoconstricción según un mecanismo no adrenérgico-dependiente, probablemente por estimulación de receptores específicos. Este estudio *in vitro* sugiere igualmente un papel modulador de estos mediadores sobre la acción vasoconstrictora de la noradrenalina [34]. Por otra parte, recientemente se han identificado receptores de la histamina en el endotelio de los vasos del cornete inferior [76]. En definitiva, el estudio con animales ha mostrado que la regulación de la liberación de NAR y NPY dependería de un receptor adrenérgico  $\alpha$ -presináptico [60]. Todos estos datos confirman la complejidad de los mecanismos que regulan la vasomotricidad nasal. En el estado patológico, otros muchos mediadores trastornan esta delicada homeostasis (histamina, leucotrienos, etc.).

Las fibras parasimpáticas provienen del núcleo salival superior (muco-lácrimo-nasal) para dirigirse después hacia el ganglio geniculado y pasar por el nervio petroso mayor, hacia el ganglio pterigopalatino donde se originan fibras destinadas a la zona nasal y lagrimal; las fibras posganglionares inervan igualmente las glándulas y algunos vasos. La estimulación de las fibras parasimpáticas libera acetilcolina, *vaso intestinal peptide* (VIP) y, tal vez, otros neuropéptidos [13]. Se han descrito cinco tipos de receptores muscarínicos (m1 a m5) tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* [30]. *In vivo*, sus papeles respectivos siguen siendo objeto de controversia. La estimulación del sistema parasimpático comporta sobre todo un aumento de la secreción de moco. En los pólipos y en el epitelio del cornete inferior y las glándulas submucosas se ha descrito la presencia de VIP [2].

Varios factores pueden modificar el ritmo y la amplitud del ciclo nasal. Recientemente, Ishii ha estudiado las modificaciones del ciclo nasal en casos de afecciones específicas del sistema nervioso autónomo [46]. Así, en pacientes afectados de parálisis facial en los que se han descrito anomalías del sistema parasimpático se han observado pocas anomalías del ciclo nasal. En las afecciones del sistema simpático (síndrome de Horner), no se ha observado ninguna perturbación del ciclo nasal. Estas dos constataciones confirman la probable regulación central de las modificaciones vasculares cíclicas de la mucosa nasal y sinusal. El centro que regula este ritmo nasal puede estar localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo [31].

Las resistencias nasales varían igualmente según la posición de la cabeza o del sujeto (sentado, en decúbito, etc.) [93]. Las presiones aplicadas en determinadas zonas del cuerpo pue-

den modificar las resistencias nasales. Así, en decúbito lateral, se observan modificaciones alternativamente según las presiones aplicadas sobre la superficie cutánea [41]. El consumo importante de tabaco aumenta las resistencias nasales medidas mediante rinomanometría anterior [29].

La sensación de confort nasal sigue siendo un dato subjetivo cuya medida no puede evaluarse en la actualidad, incluso con rinomanometría. Esta sensación es además muy subjetiva puesto que se puede correlacionar con parámetros culturales [71]. La sensación más importante del paso del aire se obtiene en la parte anterior de la cavidad nasal [22]. Las medidas de resistencia del aire en el conducto nasal con un pleuismógrafo en 45 adultos normales confirman que la zona de resistencia se sitúa en los primeros 4 centímetros para una fosa nasal no descongestionada. Esta región se reduce a los 2 primeros centímetros en una fosa nasal descongestionada. Estos resultados explican la ausencia de consenso actual sobre la localización exacta de la región denominada «de la válvula nasal» [45]. Los estudios que hacen referencia a los mecanismos que rigen esta sensación de confort nasal conducen a conclusiones contradictorias. Así, Eccles ha mostrado que la inhalación de mentol mejora la sensación de confort nasal sin modificación alguna de las resistencias nasales [33]. El L-mentol parece modificar directamente el transporte cálcico en las fibras nerviosas. Naito describe igualmente un fenómeno similar tras la estimulación por el mentol del nervio palatino mayor [73]. El origen de este fenómeno parece ser una estimulación de los receptores al frío presentes en la mucosa nasal. Por este motivo, para obtener una mejor correlación con la sensación subjetiva de confort nasal parece más interesante medir el coeficiente de aceleración del aire inspirado [72].

El análisis de la sensación del paso del aire se ha estudiado igualmente tras la pulverización de lidocaína o suero en las cavidades nasales de 50 pacientes. Este estudio, realizado a ciegas doble con un análisis por rinomanometría y escala visual analógica, no muestra diferencia alguna entre los dos grupos. Esta constatación minimiza el papel de los receptores sensitivos en la percepción del flujo aéreo [23]. Del mismo modo, Aldren [3] ha mostrado que la aplicación de crema anestésica a 25 sujetos modifica el confort nasal sin ninguna modificación objetiva de las resistencias nasales. Por otra parte, Cauna, para explicar la sensación de confort nasal [19], únicamente encontró en un estudio histológico un solo tipo de receptor correspondiente a la terminación de fibras amielínicas colinérgicas a las cuales atribuye un papel preponderante para explicar esta sensación. Sin embargo, otros receptores parecen tener un papel en esta percepción de confort nasal puesto que ninguna publicación ha descrito aún la aparición de sensación de obstrucción nasal tras la destrucción química o quirúrgica de la rama maxilar del nervio trigémino. Otros autores han demostrado la existencia de receptores térmicos al calor y al frío en el vestíbulo nasal anterior (cutáneo) y posterior (mucoso) [50]. La preponderancia de la respiración por vía nasal todavía se conoce mal y es objeto de debates contradictorios. Para Klumper [59], por ejemplo, la obstrucción nasal en el niño puede causar una disfunción bucolingual, mientras que para otros no se ha confirmado científicamente ninguna correlación específica entre un tipo de maloclusión y una deformidad facial. Recientemente, Laina-Alava et al [61] han demostrado en un estudio con 361 sujetos que el equilibrio entre respiración bucal y nasal se modifica hasta los 16 años de edad y que las resistencias nasales son más importantes durante la inspiración, seguramente debido a la actividad de los músculos de la región de las alas nasales. Otro estudio reciente ha demostrado que una obstrucción nasal bilateral provocada durante el sueño tiene como consecuencia una disminución de la saturación en oxígeno de la sangre periférica, lo que sugiere un papel preponderante de la ventilación nasal durante el sueño [84].

Por último, el análisis de estos diferentes trabajos confirma que los mecanismos neurofisiológicos que sostienen la transformación del estímulo ventilatorio en una sensación de confort siguen siendo especulativos y desconocidos.

### HUMIDIFICACIÓN Y CALENTAMIENTO DE LAS CAVIDADES NAALES

El concepto de confort nasal está igualmente relacionado con la sensación de humidificación de las cavidades nasales que resulta del contacto y de los intercambios entre el aire inspirado y el moco. La red vascular subepitelial fenestrada parece desempeñar un papel esencial en este equilibrio, así como las glándulas serosas. Esta humidificación es esencial para la protección de la mucosa al mantener las características reológicas del moco formado por 95 % de agua. Los mecanismos que la regulan siguen siendo mal conocidos, pues son difíciles de estudiar.

El papel de la ventilación nasal en el calentamiento del aire inspirado es importante [86]; este sistema puede funcionar y adaptarse a condiciones extremas (de -10 a +40°, grandes alturas y esfuerzo extremo); su regulación y su mecanismo todavía se conocen mal; la riqueza arteriovenosa desempeña un papel fundamental en esta adaptación [14] y la superficie de la mucosa de los cornetes es además muy importante en los animales que viven en situaciones climáticas extremas. Sin embargo, no existe ningún estudio en el hombre que confirme modificaciones objetivas de la vascularización turbinal en caso de modificaciones rápidas de las condiciones atmosféricas (temperatura, humedad) [24].

### SECRECIONES NAALES

Las secreciones nasales están formadas esencialmente por las glándulas nasales (glucoproteínas del moco), la exudación plasmática, las lágrimas y los fenómenos de condensación del vapor de agua. Las principales glándulas nasales son las glándulas de células caliciformes y las glándulas serosas. La citología de las secreciones nasales se ha estudiado sobre todo en las enfermedades inflamatorias como la rinitis con eosinófilos o en las infecciones. El análisis electroforético de las secreciones nasales, en particular de las proteínas en el adulto, revela que no existen diferencias según el sexo o la edad del paciente y que la distribución se hace según un gradiente de peso molecular que va de 14 a 70kDa. Las principales proteínas presentes en las secreciones nasales se muestran en el cuadro I [69]. Igualmente existen inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgG, IgE) así como numerosas enzimas (endopeptidasas, antileucoproteasas, aminopeptidasas) y péptidos (sustancia P, CGRP [*calcitonin gene related peptide*]). Las funciones de estas secreciones son múltiples: antioxidante, humidificación, adhesión, eliminación de microorganismos o de partículas, etc.

La regulación del volumen y de la reología de las secreciones nasales es compleja y aún incompletamente conocida. La actividad secretoria de la mucosa nasal está igualmente bajo el control del sistema neurovegetativo. La estimulación de las fibras parasimpáticas aumenta las secreciones nasales, en particular por una acción directa sobre las glándulas serosas. Numerosos péptidos (sustancia P, VIP [*vaso intestinal peptide*]), CGRP, GRP [*gastrin releasing peptide*]) pueden estimular directamente las secreciones glandulares in vitro [51]. Por ejemplo, el GRP está presente en los nervios, distribuyéndose a las glándulas submucosas que poseen receptores específicos para este mediador. Así pues, parece estimular la secreción de mucoglicoproteínas [11]. El sistema venoso parece participar igualmente por el exudado plasmático que produce durante las modificaciones cíclicas de vasodilatación y vasoconstricción en las modificaciones secretorias que se

#### Cuadro I. – Lista no exhaustiva de las principales proteínas identificadas en las secreciones nasales (según Maremmi).

Inmunoglobulinas: IgA, IgG, IgM, IgE  
 Albúmina  
 Secreciones de las glándulas de Bowman  
 Lisozima  
 Antiproteasas  
 Sustancia P  
 VIP  
 Amilasa, CPK, LDH  
 Lactoferrina, transferrina, fibrinógeno, calicreínas, prealbúmina  
*Odorant binding protein*

CPK: creatinfosfocinasa; VIP: *vaso intestinal peptide*; LDH: lactodeshidrogenasa.

producen en caso de infección. Estas venas tienen un endotelio fenestrado; el aumento de la frecuencia del ciclo se acompaña de un aumento del volumen de las secreciones y, de este modo, participa igualmente de forma indirecta en el sistema de defensa [32].

La estimulación unilateral con aire seco desencadena una rinorrea bilateral en la mayoría de los individuos. Esta estimulación podría estar mediada por las terminaciones sensitivas, puesto que la aplicación de un anestésico local del lado de la estimulación inhibe la secreción de ambos lados, mientras que no modifica la estimulación por la metacolina. Los componentes anatómicos y las vías asociativas del arco reflejo que originan esta secreción inducida por las modificaciones de las propiedades físicas del aire están por definir [79]. La localización y el papel de los receptores betaadrenérgicos todavía no se han evaluado. Según Woodhead, la mayoría es de tipo beta-2 y se localiza en los conductos glandulares, lo que sugiere un papel potencial en la composición electrolítica de las secreciones nasales [97].

### INERVACIÓN NASOSINUSAL

#### ■ Generalidades

Los nervios sensitivos son nervios procedentes del trigémino que se distribuyen por los nervios etmoidales y nasales posteriores que inervan los vasos, las glándulas y el epitelio. Los nervios nociceptivos son nervios no mielinizados de tipo C que no tienen órganos terminales especializados como los existentes en el tejido cutáneo. Sin embargo, se han descrito formaciones plexiformes en las terminaciones de fibras no mielinizadas sensitivas en la lámina propia y entre las células epiteliales [25]. El impulso nociceptivo lo conducen dos tipos de fibras: las fibras A-δ conducen el dolor agudo. Las fibras C parecen estar implicadas más bien en la respuesta a una estimulación más compleja y en los dolores crónicos. Estas neuronas quimiosensibles y mecanotérmicas se pueden estimular con los mediadores inflamatorios: histamina,

#### Cuadro II. – Lista no exhaustiva de los principales neuropéptidos identificados en la mucosa nasal (según Baraniuk).

**Nervio trigémino**  
 Taquicinas: sustancia P (SP), neurocinina A (NKA), B (NKB)  
 Neuropéptido K  
*Calcitonine gene related peptide*: CGRP  
*Gastrin releasing peptide*: GRP

**Neurona postsináptica parasimpática**  
 Acetilcolina (Ach), *vasoactive intestinal peptide* (VIP), péptidos con histidina

**Neurona postsináptica simpática**  
 Noradrenalina, neuropéptido tirosina (NPY)

**Otros péptidos de la mucosa respiratoria**  
 Neurotensina, somatostatina, calcitonina, etc.



Cuadro III. – Neuroreceptores, mediadores y receptores en la mucosa nasal (según Baraniuk).

	Sensitivos				Parasimpáticos		Simpáticos			Inflamatorios		
	SP	NKA	CGRP	GRP	VIP	Ach	$\alpha$	$\beta$	NPY	BK	Hist	ET1
Epitelio	+	0	0	++	+	+	?	?	0	0	0	0
Células serosas	+	0	0	++	+	+	?	?	0	0	0	0
Células mucosas	+	0	0	++	+	+	?	?	0	0	0	0
Vasos arteriales	+	+	++	0	+	+	?	?	++	++	+	+
Vasos: capacitancia	+	0	±	0	0	+	?	?	0	++	+	+
Vénulas postcapilares	+	0	±	0	0	+	?	?	0	++	+	±

Ach: acetilcolina; BK: bradisininas; CGRP: calcitonine gene related peptide; GRP: gastrine releasing peptide; Hist: histamina; NKA: neurocinina A; NPY: neuropéptido Y; SP: sustancia P; VIP: vaso intestinal peptide; ET1: endotelina 1.

bradisinina, serotonina, pero igualmente por modificaciones iónicas; ion  $K^+$ , ion  $H^+$  [6, 82]. La estimulación de los nervios sensitivos provoca mecanismos reflejos que se manifiestan con tos, estornudos e hipersecreción [83].

Las prostaglandinas y los leucotrienos modifican el nivel de despolarización de estas neuronas favoreciendo su estimulación. Otras sustancias pueden estimular estos nervios: el cigarrillo, la capsaicina,  $SO_2$  (dióxido de azufre). Tras la estimulación de las fibras de tipo C, se puede observar un reflejo parasimpático de origen central que se manifiesta por vasodilatación. Existe también una despolarización retrógrada que produce una liberación de neuromediadores (reflejo de axón) que amplifica la vasodilatación y la permeabilidad vascular localmente [65]. Cuando se despolariza el nervio (al contacto de las glándulas y de los vasos) se libera una combinación de neuropéptidos cuyas naturaleza y dosis varían.

#### ■ Diferentes neuropéptidos (cuadros II, III) [71]

Las taquicinininas son péptidos constituidos por la sustancia P (SP) y las neurocininas A (NKA) y B (NKB). Se han individualizado tres tipos de receptores, respectivamente NK1 para SP, NK2 para NKA y NK3 para NKB [40].

#### Sustancia P

La sustancia P induce una vasodilatación, una secreción de moco y una exudación plasmática; se ha encontrado principalmente alrededor de las arterias pero también algo en la proximidad del sistema venoso, las células glandulares y epiteliales nasales [9].

Recientemente, la identificación de los genes que codifican para los receptores NK1, NK2 y NK3 ha permitido a Shirasaki [89] localizar específicamente en el cornete inferior los receptores NK1, principalmente en el epitelio y las glándulas submucosas, con una menor distribución hacia los vasos. In vitro, la sustancia P provoca la secreción de lactoferrina (glándula serosa) [70] y de glucoproteína (glándulas mucosas). In vivo, por el contrario, la estimulación por la sustancia P no modifica las secreciones nasales [78], tal vez por la destrucción rápida in situ por las endopeptidasas (NEP) [12]. Por otra parte, la sustancia P puede aumentar la expresión de citocinas como la IL1 (interleucina 1) y la IL6 en el individuo no alérgico [77] o la IL1, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, TNF $\alpha$  (tumour necrosis factor) en el individuo alérgico, lo que confirma la mayor reactividad de los alérgicos a la sustancia P.

El papel fisiológico de la sustancia P todavía está por precisar. Por ejemplo, Baraniuk señala que si bien tras estimulación

antigénica su dosis es elevada en las secreciones y se asocia a un aumento de los eosinófilos en la mucosa, su incremento en la bronquitis crónica no se acompaña de eosinofilia tisular. Bascom [95], al estudiar individuos que presentaban una reacción de congestión nasal al contacto con el humo de tabaco, ha encontrado que sus pacientes tenían una reactividad a la sustancia P superior a la de un grupo control.

#### CGRP

El CGRP se localiza sobre todo en las paredes vasculares de las pequeñas arterias musculares y, en menor cantidad, en la lámina basal y entre las células epiteliales. Su acción principal es vasomotora, con una acción vasodilatadora de larga duración y un papel que facilita el llenado de los lagos venosos de las turbinas [8]. No actúa, a priori, sobre las secreciones glandulares.

#### Neuropéptido Y

Liberado por las fibras simpáticas, tiene una acción vasoconstrictora pero parece igualmente poder modificar el volumen secretorio. Su aplicación local en individuos sanos y alérgicos sugiere que la exudación proteica resultante se debe a una modificación de la permeabilidad vascular. Por el contrario, no ejerce acción sobre la secreción de las glándulas submucosas [12].

#### NEP

Es una enzima reguladora de la actividad de los neuropéptidos liberados en la mucosa respiratoria. Al estudiarla a partir de biopsias del cornete inferior y de secreciones nasales se demuestra que está presente en las glándulas submucosas, las células epiteliales y las células mioepiteliales de los pequeños vasos. Su presencia en las secreciones nasales es, por el contrario, mucho más escasa [75].

Otras sustancias parecen poder estimular las terminaciones nerviosas.

Recientemente, en el conejillo de Indias, Sekizawa [88] ha obtenido pero en condiciones no fisiológicas respuestas sobre las terminaciones sensitivas del nervio etmoidal tras estimulación histamínica. Llega a la conclusión de que ciertas fibras sensitivas pueden ser estimuladas por la histamina.

El aumento de la sensibilidad de las fibras sensitivas a elementos exteriores como el dióxido, la hiperventilación o la inhalación de aire frío se manifiesta por una liberación de citocinas (IL1, IL6, IL8, IL11 y TGF $\alpha$ ) que provoca una hiperalgia.

### APARATO MUCOCILIAR

El epitelio respiratorio <sup>[81]</sup> es un epitelio pseudoestratificado que comprende células ciliadas, células mucosas y células basales, en un tejido de soporte que constituye la lámina basal. La cohesión del epitelio la aseguran varios sistemas de unión <sup>[43]</sup>:

— las uniones fuertes (*zonula occludens*) a nivel apical de las células;

— las uniones intermedias (*zonula adherens*) bajo las uniones fuertes que aseguran la comunicación entre las células adyacentes;

— los desmosomas (*macula adherens*) unidos entre sí por filamentos de citoqueratina, aseguran el mantenimiento de la morfología celular;

— las uniones comunicantes ponen en comunicación (2 nm) directa el citoplasma de las células adyacentes; participan en la transferencia de mensajes secundarios: calcio, trifosfato de inositol;

— los hemidesmosomas favorecen el anclaje de las células a la lámina basal; la lámina basal sostiene el epitelio: está formada por una compleja red de proteínas (laminina, proteoglicanos, colágeno IV, etc.); mediante el examen con microscopio electrónico pueden definirse dos zonas: una zona clara, la lamina lucida, y una zona densa, la lamina densa.

Esta estructura, que durante mucho tiempo fue considerada inerte, tiene numerosas propiedades biológicas. Mantiene, mediante el sistema de las integrinas, estrechas interacciones con las células epiteliales, particularmente en su migración, su proliferación y su diferenciación <sup>[100]</sup>. Las células del epitelio de superficie están ancladas en la lámina basal. Este anclaje a la lámina se realiza por medio de receptores membranosos: las integrinas. Son receptores de membrana para las proteínas de la lámina basal. Intervienen en la migración de las células inflamatorias y facilitan *in vitro* la adhesión de las células a las proteínas de la matriz extracelular. Funcionan como moléculas capaces de detectar la adherencia a o el desprendimiento de las células de la matriz extracelular. La laminina desempeña un papel en la proliferación celular.

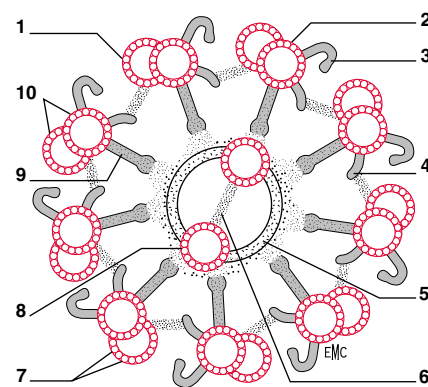
Las glándulas que se invaginan a partir del epitelio en la submucosa están formadas por células serosas y mucosas. Las células mucosas se caracterizan por poseer gránulos secretorios claros en microscopía electrónica que contiene mucinas y proteínas antibacterianas (IgA). Las células serosas contienen granulaciones intracitoplasmáticas densas con los electrones. Sintetizan glucoproteínas, proteínas con propiedad antibacteriana (lactoferrina, lisozima) y antioxidante (transferrina, antileucoproteasa). Liberan igualmente IgA sintetizadas por las células plasmáticas. Las células mioepiteliales se identifican alrededor de los ácinos glandulares. Poseen las características de las células epiteliales y de las células musculares. Bajo la lámina basal, en las cercanías de las glándulas de la submucosa se localiza la matriz extracelular. Está compuesta de moléculas de colágeno, de elastina y de proteoglicanos, sintetizados principalmente por los fibroblastos. En esta red de macromoléculas se encuentran numerosos factores de crecimiento, así como algunas células inflamatorias y vasos. Toda esta red celular comunica a la vez con el entorno exterior y con todo el organismo. El papel protector del epitelio respiratorio está asegurado por el aparato mucociliar y por los elementos de la submucosa.

#### ■ Moco: primera barrera de defensa

El moco es la primera barrera de defensa <sup>[64]</sup>. Los componentes del moco aseguran la detención de las partículas inhaladas y su inactivación por diferentes mecanismos: antibacterianos, antiproteásico y antioxidante. El moco está compuesto principalmente de agua (95 %) y de una red macromolecular de mucinas (4 %). Se describen dos fases. La primera,

superficial, denominada «gel», tiene una viscosidad y una elasticidad elevadas. La capa profunda, acuosa, periciliar, se denomina «sol». El moco está en continuo movimiento debido a la actividad ciliar de las células epiteliales y mantiene la hidratación del epitelio. Su pH varía de 6,5 a 7,8. La regulación hídrica es controlada por la absorción de iones de sodio y la secreción de iones de cloro. La secreción transepitelial de iones y de agua es regulada por los sistemas activo y pasivo. Los principales sistemas conocidos son el cotransportador Na/K/2Cl, el de intercambio Na/K y diferentes canales cloruros potásico y sódico. Los canales «cloro», situados en el polo apical de las células respiratorias, han sido particularmente estudiados debido a su papel en la mucoviscidosis. Entre ellos, el canal CFTR regulado por la vía del AMPc (adenosina-monofosfato cíclico). La proteína CFTR, codificada por el gen situado en el cromosoma 7, constituye un canal cloro de baja conductancia <sup>[5]</sup>. Las mucinas son glucoproteínas de masa molecular elevada (1 000 kDa) que forman una red macromolecular que asegura la detención de las moléculas con diámetro superior a 2 mm. Garantizan también la neutralización de los microorganismos por sus cadenas carbohidratadas. En el moco existen otros elementos. La lisozima, segregada por las células serosas, tiene una actividad bacteriolítica (Gram +) y estimula la actividad fagocitaria de los leucocitos y de los macrófagos. Las IgA, sintetizadas por las células plasmáticas de la submucosa, son internalizadas en las glándulas serosas y mucosas para ser liberadas en la luz respiratoria. Inhiben la adherencia de las bacterias, neutralizan los virus en las células y favorecen la actividad fagocitaria de las células inflamatorias. Los fosfolípidos controlan la reología del moco. La transferrina, glucoproteína segregada por las glándulas serosas, fija el hierro necesario para el crecimiento de las bacterias, lo que asegura una protección antibacteriana. También se encuentran en el moco inhibidores de las proteasas. Previenen los daños celulares que se producen en las enfermedades inflamatorias. Los antioxidantes luchan contra los efectos de los radicales libres y de las moléculas oxidantes producidos por los agentes químicos, las sustancias tóxicas o las células inflamatorias.

Todas estas moléculas participan en el mantenimiento de la homeostasis del moco cuyo transporte es asegurado por los movimientos ciliares de las células epiteliales a una velocidad de 10 a 15 mm/min. La frecuencia de los latidos es de unos 10 a 15 Hz. Cada célula ciliada tiene alrededor de 200 cilios <sup>[80]</sup>. Los cilios son animados por movimientos periódicos cuyas características han sido analizadas en numerosos trabajos. El movimiento ciliar es coordinado: todos los cilios se mueven en la misma dirección con la misma frecuencia de forma sincrónica (ritmo metacrónico). Cada ciclo de latido ciliar comprende dos fases:



3 Ultraestructura de los cilios (según Fawcett). 1. Microtúbulo periférico; 2. microtúbulo A; 3. brazo de dineína externa; 4. brazo de dineína interna; 5. vaina central; 6. puente; 7. protofilamentos; 8. microtúbulo central; 9. puente radial; 10. doblete periférico.

— la fase activa, dos veces más breve que la fase de retorno, en la que el cilio se despliega y alcanza su longitud máxima; el cilio «engancha» el moco y lo propulsa;

— la segunda fase, llamada fase de reposo, de unos 10 ms, en la que el cilio vuelve a su posición inicial antes de la próxima fase activa; la energía necesaria para este movimiento procede de la hidrólisis del ATP (trifosfato de adenosina).

El análisis ultraestructural de los cilios (fig. 3) muestra que el movimiento ciliar es la resultante de un deslizamiento entre los microtúbulos que forman el cilio: nueve pares periféricos y un par central. Ese deslizamiento es posible por las modificaciones de las zonas de unión de los brazos de dineína en los microtúbulos. El enlace entre los brazos de dineína y los microtúbulos depende del ATP. En presencia de ATP, el enlace se rompe y se restablece en ausencia de ATP. La regulación y la coordinación de estas interacciones siguen siendo desconocidas. Los cultivos celulares epiteliales in vitro han confirmado que los movimientos ciliares persisten varias horas si el medio nutritivo es suficiente [21]. Numerosos factores influyen en el transporte mucociliar: temperatura, higrometría, tabaco, etc. En un estudio con 185 pacientes enfermos y 16 pacientes controles se sugiere una asimetría en el transporte mucociliar, pero el estudio no ha evaluado si ésta se modifica con el tiempo y en particular si existe una correlación dinámica con el estado de congestión de la mucosa [74]. El monóxido de nitrógeno (NO) en el animal aumenta la frecuencia del movimiento ciliar in vitro [49]. En el ser humano voluntario sano, el NO modifica la microcirculación nasal y aumenta la actividad mucociliar [95]. Recientemente se ha señalado su papel en patología puesto que Lundberg ha encontrado en tres niños con anomalías ciliares (síndrome de Kartagener) concentraciones escasas de NO en el aire espirado [66], lo que tiende a confirmar una relación entre la concentración de NO y la actividad ciliar. La composición celular del moco también es variable; se ha descrito un aumento de los eosinófilos al contacto con el alérgeno [68].

La ausencia de ventilación nasal no modifica el transporte mucociliar. Por el contrario, el número de células glandulares disminuye con el tiempo, pero de manera moderada [35].

Si bien la sustancia P aumenta el transporte mucociliar en el animal, este fenómeno no se ha observado en el hombre en el estudio in vitro [52]. Estos resultados contradictorios, comparados con los estudios realizados en el animal y en el ser humano in vitro [87], probablemente se explican por los NEP que degradan los NP como la sustancia P; por otra parte, una disminución de su actividad parece ser la causa de una respuesta inflamatoria más intensa y de una hiperreactividad [15].

#### SISTEMA DE DEFENSA NASOSINUSAL

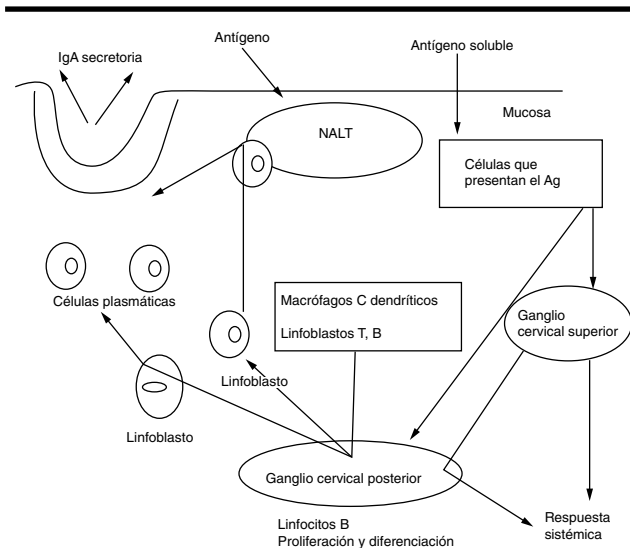
Suelen describirse tres sistemas de defensa:

- el primero corresponde a la barrera epitelial y al sistema mucociliar ya descritos (cf supra), asociados a la flora comensal de las cavidades nasales;
- el segundo comprende el sistema inmunitario asociado a las mucosas respiratorias: la IgA y el NALT;
- el tercero corresponde a los mecanismos de inflamación no específicos que se ponen en funcionamiento en caso de ruptura de los equilibrios fisiológicos.

#### ■ Sistema mucociliar y flora comensal

El aparato mucociliar (cf supra) interviene en la defensa del organismo al eliminar las partículas y los microorganismos captados por el moco, pero también al participar en la respuesta inmunitaria por medio de los linfocitos que se hallan en el epitelio y, tal vez, por las células epiteliales.

La flora comensal también desempeña un papel importante en esta defensa. Varía según la localización en la cavidad nasal y probablemente con la edad. Sobre todo se encuentran *Staphylococcus epidermidis*, corinebacterias y con frecuencia



4 Esquema teórico de la respuesta mucosa nasal y sistémica a través de la acción del NALT en el animal (según Pardi, *Immunol*; today 1992; 13:219-24). NALT: sistema inmunitario vinculado a la mucosa nasosinusal; Ag: antígeno; IgA: inmunoglobulina A.

#### Cuadro IV. – Antígenos de diferenciación de los linfocitos: cluster of differentiation (CD).

CD2: linfocito T  
 CD3: linfocito T maduro  
 CD4: linfocito *helper* 8 (TH1, TH2)  
 CD8: linfocito supresor  
 CD25: linfocito T activado  
 CD22: linfocito B  
 CD23: linfocito B

CD: Cluster of differentiation; TH1: Linfocito T-helper 1.

*Staphylococcus aureus* [99]. También hay anaerobios en el meato medio [57]. Estos gérmenes probablemente intervienen en el equilibrio ecológico de la cavidad nasal y evitan la entrada de microorganismos más agresivos (*Haemophilus*, neumococo) que, sin embargo, pueden presentar el 3 al 5 % de la población sin patología asociada.

#### ■ Sistema inmunitario

La mucosa nasosinusal forma parte de las mucosas respiratorias. Contiene células inmunitarias que pertenecen al *nasopharyngeal-associated lymphoid tissue* (NALT) o tejido linfoide asociado a las mucosas. Este sistema está constituido por tejido linfoide difuso estrechamente ligado al epitelio y a la submucosa. Se encuentran todos los elementos celulares: células presentadoras de antígenos, linfocitos T y B, células plasmáticas e Ig (fig. 4).

#### IgA de secreción

La Ig principal del sistema es la IgA de la que se ha calculado que el organismo humano sintetiza 4 g/día. La dimerización de la IgA está asegurada por un péptido sintetizado por las células plasmáticas (pieza J). El dímero es captado a continuación por la pieza secretoria elaborada por las células epiteliales. Por un mecanismo particular de fusión de las membranas, se forma una molécula compleja que consta de dos IgA, una pieza J y una pieza de secreción: la IgA de secreción [54]. La IgA de secreción se produce localmente por las células inmunocompetentes diseminadas en la mucosa. Su producción se ve facilitada por los linfocitos T [62]. En el ratón, la producción de anticuerpos IgA específicos por parte de las células inmunocompetentes en el NALT desempeña un papel importante en la respuesta a la



infección [92]. Su papel específico es formar voluminosos complejos inmunes con antígenos específicos que a continuación son transportados por el moco hacia el tubo digestivo.

## NALT

Recientemente se ha individualizado el NALT o tejido linfoide ligado a la mucosa nasosinusal y ha sido objeto de numerosos trabajos en el animal y en el hombre. Su composición y su localización todavía son motivo de controversia. Antes de abordar su descripción y su funcionamiento, es conveniente hacer un breve repaso de las líneas linfocitarias. Los linfocitos se diferencian (*cuadro IV*) a partir de antígenos de diferenciación (*cluster of differentiation: CD*), de receptores que reconocen el antígeno y de moléculas de adhesión presentes en la membrana. Los linfocitos *T-helper* ( $CD4^+$ ) están repartidos en dos subpoblaciones según su perfil secretorio. Los *T-helper 1* sintetizan sobre todo la  $INF-\gamma$  y la  $IL-2$  y reducen la síntesis de IgE por las células B. Los *T-helper 2* sintetizan principalmente la  $IL4$ , la  $IL5$  y la  $IL10$ . La  $IL4$  aumenta la síntesis de IgE por las células B y la  $IL5$  amplifica la reacción inflamatoria (eosinófilo). La relación  $CD4^+$ /supresor ( $CD8^+$ ) es un elemento importante en la respuesta mucosa a la inflamación. Su valor es diferente según las patologías, pero los resultados actualmente publicados a veces son contradictorios. Sin embargo, parece admitido que el número de  $CD4^+$  es mayor en el individuo normal. En un estudio reciente realizado con animales se supone que el NALT está constituido en la mucosa nasal por linfocitos del fenotipo *T-helper 0* que según las condiciones ambientales pueden adquirir un fenotipo de tipo *T-helper 1* y/o *T-helper 2*. En la luz nasal, el fenotipo *T-helper 2* parece predominar, favoreciendo así la producción de IgA local [44]. En caso de infección, se admite que puede producirse un aumento de los linfocitos *T-helper 1* [90]. En la poliposis, se ha hallado una mayoría de linfocitos T con un gran número de  $CD4^+$ , pero en proporción idéntica a la del individuo control [63]. Más recientemente, Kamil ha estudiado la población celular inmunocompetente en el sujeto alérgico en diferentes cavidades nasosinuales. La densidad de eosinófilos era mayor en el etmoides con relación al seno maxilar y más abundante que en el cornete inferior. El valor de la relación  $CD4^+$ / $CD8^+$  era también mayor en el etmoides que en el seno maxilar y en el cornete inferior. Para las citoquinas, la  $IL4$  era más frecuente en el cornete inferior en el que se encuentran la mayoría de los mastocitos. A la inversa, la  $IL5$  se ha observado en gran cantidad en el etmoides y el seno maxilar, probablemente secretada por los  $CD4^+$ . El autor subraya además el papel preponderante de la relación  $CD4^+$ / $CD8^+$  para explicar el reparto heterogéneo de los eosinófilos. Se pregunta igualmente cuál sería el riesgo que comportarían en el alérgico ciertas técnicas quirúrgicas dirigidas a agrandar la comunicación del seno maxilar con las cavidades nasales, aumentando la exposición de la mucosa maxilar al ambiente y, por lo tanto, a una hiperestimulación antigénica. En la alergia nasal, el sistema inmunitario nasal parece desempeñar un papel cada vez más preponderante [27]. El alérgeno, con frecuencia un neuroalérgeno, es captado por el moco y atraviesa la mucosa. Es captado por los macrófagos y por las células accesorias que presentan en su superficie moléculas de clase II del sistema principal de histocompatibilidad (HLA-DR+). Otras células presentan este marcador: células epiteliales, linfocitos B y T y fibroblastos, pero su papel se desconoce. Una vez tratado por las células presentadoras, el antígeno es presentado a los linfocitos y se forma un complejo con los linfocitos T con la ayuda de moléculas de adhesión que estabilizan la unión  $CD3$ -receptor T-molécula HLA [26]. El complejo  $CD3$ -receptor T (o *T-cell receptor* [TCR]) está compuesto por dos cadenas: alfa-beta (90 %) o gamma-delta (10 %). Una vez el alérgeno se ha fijado en el

receptor linfocitario T, se desencadena una actividad enzimática que conlleva la movilización del calcio intracelular y una activación de los genes que permitirán una diferenciación funcional del linfocito activado. Por otra parte, se observa un aumento del número de *T-helper 2* [11] que liberarán la  $IL4$ , factor de crecimiento para los linfocitos e inducirán la transformación de los *T-helper 0* en *T-helper 2*. Otras células, como los basófilos y los mastocitos, también producen  $IL4$  [16]. Los *T-helper 2* favorecen la síntesis de IgE por medio de un contacto directo entre los linfocitos B y T. Además, los linfocitos B pueden ser estimulados directamente por sus inmunoglobulinas de superficie por el antígeno en su forma nativa. Una vez activada, la formación de los linfocitos B específicos de un antígeno se realiza en el ganglio y tal vez directamente en la mucosa nasal [17].

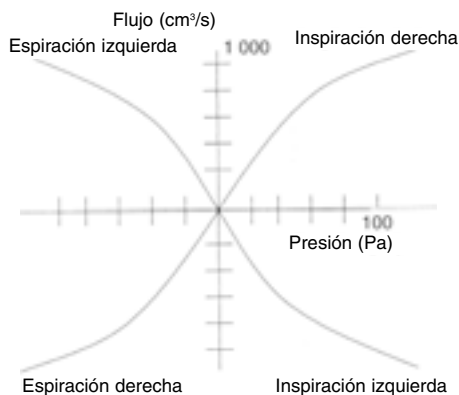
Además de sus acciones específicas previamente descritas, las células del NALT parecen intervenir en la regulación del sistema IgA [98]. Un mejor conocimiento de este sistema deja entrever asimismo las posibilidades de vacunación por estimulación intranasal [4], ya en estudio, en particular en el animal, con resultados alentadores [20, 38].

## Reacción inflamatoria inespecífica

Se desencadena por la ruptura de los equilibrios fisiológicos. Puede ser de mecanismo inmune o no. Pueden participar diversos sistemas de defensa de forma aislada o simultáneamente. A raíz de una lesión tisular, sea cual sea su naturaleza, la primera etapa de la inflamación es la activación del factor XII por la vía clásica y del complemento por la vía clásica o alterna. Cuando se produce una herida endotelial, se activan las plaquetas y provocan la acción de los factores de la coagulación y de la inflamación. Por último, un importante número de estímulos, específicos o no, activan el mastocito, verdadera célula centinela. La liberación de histamina resultante es el inicio de una cascada de reacciones que amplificarán la reacción inflamatoria por su acción directa sobre los vasos y sobre las fibras nerviosas. En las reacciones inmunes, el fragmento C1q (por la vía activa) reconoce el fragmento Fc del anticuerpo (IgM, IgG1, IgG2, IgG3), lo que ocasiona una cascada de reacciones que conducen a una acción citotóxica.

Todas estas reacciones tienen como objetivo combatir la agresión sea cual sea. Las modificaciones de la microcirculación tienen un papel fundamental al favorecer la llegada de células inflamatorias que infiltrarán el tejido intersticial. La naturaleza y el número de estas células varían según el estado inmune del paciente y el tipo de agresión. La cantidad y la naturaleza de los mediadores liberados también dependen de los mismos parámetros. Los factores que regulan la llegada de estas células y su perfil secretorio siguen siendo hipotéticos. Sin embargo, recientemente, unos trabajos han permitido proponer un mecanismo para explicar la migración de las células eosinófilas en la mucosa nasal en caso de estimulación antigénica. Denburg ha contribuido enormemente a promover esta hipótesis [53]. Ha demostrado en el animal que tras una estimulación antigénica se produce un incremento de las células progenitoras de los eosinófilos en la circulación sanguínea. Una segunda experiencia le ha permitido confirmar este resultado, pero también obtener un aumento de estas células directamente en la médula ósea. A partir de estos trabajos preliminares, ha obtenido resultados similares en individuos asmáticos [96] tras la estimulación antigénica. Estos trabajos, todavía en curso, sugieren una interacción importante entre la mucosa nasal y la médula ósea mediante mediadores aún no estudiados de forma precisa. Los resultados de estos estudios explican igualmente en parte la llegada masiva de células inflamatorias en caso de agresión mucosa [28]. Por el contrario, las señales responsables de la migración nasal de estas células se desconocen.





5 Rinomanometría anterior activa: curva presión-flujo, individuo normal (según Dessi).

#### • Fase de restauración

Con todos los actores en escena, un mecanismo de regulación y de inactivación permitirá la limpieza y la restauración de los tejidos lesionados. Estos mecanismos son complejos y todavía poco estudiados; se han descrito numerosas acciones enzimáticas (antileucoproteasas, cininasas, endopeptidasas, etc.) y celulares (fibroblastos, macrófagos, linfocitos, etc.).

## Sintomatología funcional nasal

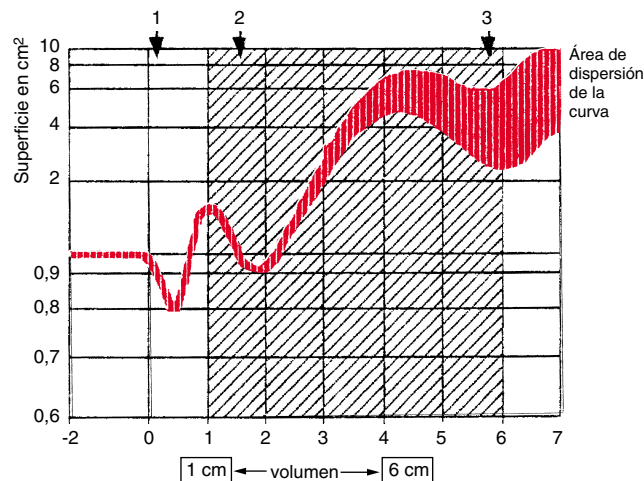
Aunque las funciones nasales pueden conservarse o restaurarse, a veces en condiciones extremas, de forma transitoria o definitiva aparecen disfunciones nasales. La obstrucción nasal, los trastornos de la olfacción, la rinorrea, los estornudos y las algias faciales son los principales síntomas referidos por los pacientes que consultan por un problema nasal.

### OBSTRUCCIÓN NASAL <sup>[36]</sup>

Es una sensación subjetiva de molestia al paso del aire en las cavidades nasales. Ningún examen objetivo permite cuantificar esta molestia nasal. El clínico debe contentarse con los resultados del interrogatorio para evaluar la sensación nasal. Sin embargo, dos exploraciones pueden ayudar a cuantificar el flujo de aire que atraviesa la cavidad nasal (rinomanometría) y las zonas de estrechamiento que encuentra el aire a su paso por la cavidad nasal (rinometría acústica).

#### ■ Rinomanometría (fig. 5)

Permite la medición simultánea del flujo y de las variaciones de presión de la corriente aérea que atraviesa las cavidades nasales. Las reglas para su práctica han sido propuestas por el comité internacional de estandarización de la rinomanometría. La rinomanometría anterior activa es el examen más accesible al consultante. La medición de la resistencia nasal corresponde a la relación de la diferencia de presión entre la entrada y la salida de la cavidad nasal sobre el flujo en caso de flujo laminar (cuando es inferior o igual a 150 ml/s). Se expresa en Pa/ml/s, es decir, 0,30 Pa/ml/s. El examen se realiza con el individuo en reposo sin preparación, con vasoconstricción y respiración tranquila. Se pueden efectuar otras muchas maniobras (esfuerzo, decúbito, etc.); el resultado se representa habitualmente con un gráfico (fig. 5). Esta medida de la resistencia nasal tiene un interés diagnóstico (alergia profesional), pero sobre todo comparativo en un



6 Rinometría acústica: resultado normal con las tres deflexiones típicas negativas <sup>[36]</sup>. 1. Extremo del orificio nasal; 2. cabeza del cornete inferior; 3. área coanal.

mismo paciente para verificar la eficacia de un tratamiento medicamentoso o quirúrgico.

#### ■ Rinometría acústica

Estudia la reflexión de una impulsión acústica en el interior de las cavidades nasales. El sonido recogido se trata con medios informáticos para obtener el calibre de la cavidad nasal durante toda la propagación de la onda sonora. Los inconvenientes de este examen son su sensibilidad y la falta de estandarización al respecto. La curva obtenida tras varias estimulaciones sonoras reproduce los obstáculos encontrados por el sonido (fig. 6). Su empleo se ve restringido probablemente debido al coste del aparato y a las numerosas discordancias señaladas en la literatura.

Por consiguiente, el interrogatorio y el examen endonasal asociados a estos exámenes pueden guiar al clínico en su búsqueda del obstáculo a la ventilación nasal, morfológico (desviación septal), funcional (inflamación) o mixto.

### RINORREA

Mientras que la producción de moco en condiciones normales no se manifiesta por síntoma alguno ni por la necesidad de sonarse, una producción excesiva y/o un trastorno en su transporte o en la reabsorción se reflejan por una rinorrea. Las modificaciones del moco pueden alterar su volumen, su viscosidad y su contenido celular. No existe un consenso en cuanto a la toma de muestras y al análisis de las rinorreas. La mayoría de los autores solamente describen la presencia de eosinofilia como un elemento diagnóstico en la búsqueda de una rinitis inflamatoria, alérgica o no. Sin embargo, la normalidad del transporte mucociliar puede apreciarse en la práctica mediante pruebas sencillas, con la ayuda de colorante o de sacarina <sup>[80]</sup>. No obstante, estas pruebas no permiten identificar la causa de la anomalía mucociliar.

### ESTORNUDOS

Las terminaciones nerviosas del nervio trigémino son los receptores del arco reflejo cuyo mecanismo no se conoce por completo. La zona en la que se desencadena el estornudo parece situarse en la región de los meatos medio y superior. El efecto protector de los antihistamínicos sugiere el importante papel de la histamina en esta reacción, aunque pueden intervenir muchos otros estímulos: físico, químico, etc. <sup>[94]</sup>.

## DOLORES FACIALES

Como la obstrucción nasal, se manifiestan como un síntoma en el que la subjetividad es importante. Si bien el dolor de la sinusitis es unánimemente aceptado, los dolores de origen nasal siguen siendo un tema polémico tanto en cuanto a su existencia como a su fisiopatología. Los trabajos al respecto, poco numerosos, son contradictorios y los resultados de los tratamientos propuestos poco convincentes. En todos los casos conviene ser muy prudente al establecer un diagnóstico y realizar un seguimiento bastante largo para confirmar un resultado inmediato, a menudo satisfactorio pero poco estable con el tiempo.

## TRASTORNOS OLFATIVOS

Su diagnóstico y tratamiento se describen en otro fascículo de la *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*.

**Conclusión**

*El órgano nasal todavía es un órgano misterioso, tanto para los clínicos como para los investigadores. Sus diversas funciones, reguladas por mecanismos precisos y fiables, se conservan o restablecen en condiciones a veces extremas. El aumento significativo de los trastornos rinosinuales justifica que el clínico se interese cada vez más por la fisiología nasal para conocer los posibles desajustes y aportar un tratamiento preciso y adecuado.*

Cualquier referencia a este artículo debe incluir la mención del artículo original: Klossek JM, Dufour X, Desmons-Groher C et Fontanel JP. Physiologie de la muqueuse respiratoire nasale et troubles fonctionnels. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Oto-rhino-laryngologie, 20-290-A-10, 2000, 10 p.*

**Bibliografía**

- [1] Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383 : 787-793
- [2] Agha-Miur-Salim S, Baumgarten C, Jahnke V, Niedobitek G, Kunkel. Presence of vasoactive intestinal peptide receptors in nasal mucosa. *Skin Pharmacol* 1991; 4 : 213-219
- [3] Aldren C, Tolley NS. Further studies on nasal sensation of airflow. *Rhinology* 1991; 29 : 49-55
- [4] Almeida AJ, Alpar HO. Nasal delivery of vaccines. *J Drug Target* 1996; 3 : 455-467
- [5] Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, Souza DW, Paul S, Mullgan RC, et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science* 1991; 253 : 202-207
- [6] Baraniuk JN. Neural control of human nasal secretion. *Pulm Pharmacol* 1991; 4 : 20-31
- [7] Baraniuk JN. Neuropeptides. *Am J Rhinol* 1998; 12 : 9-16
- [8] Baraniuk JN, Lundgren JD, Goff J, Mullol J, Castellino S, Merida M et al. Calcitonin gene related peptide (CGRP) in human nasal mucosa. *Am J Physiol* 1990; 258 : L81-L88
- [9] Baraniuk JN, Lundgren JD, Okayama M, Goff J, Mullol J, Merida M et al. Substance P and neurokinin A in human nasal mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4 : 228-236
- [10] Baraniuk JN, Ohkubo K, Kwon OJ, Mak J, Rohde J, Kaliner MA et al. Localisation of neutral endopeptidase mRNA in human nasal mucosa. *J Appl Physiol* 1993; 74 : 272-279
- [11] Baraniuk JN, Silver PB, Kaliner MA, Barnes PJ. Neuropeptide Y is a vasoconstrictor in human nasal mucosa. *J Appl Physiol* 1992; 73 : 1867-1872
- [12] Baraniuk JN, Silver PB, Lundgren JD, Cole P, Kaliner MA, Barnes PJ. Bombesin stimulates human nasal mucous and serous cell secretion in vivo. *Am J Physiol* 1992; 262 : 48-52
- [13] Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG. Neuropeptides in the respiratory tract. Part 2. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144 : 1187-1198
- [14] Bende M. The physiologic importance of the nasal mucosal vascular bed: a review. *Am J Rhinol* 1990; 5 : 189-191
- [15] Borson DB. Role of neutral endopeptidase in airways. *Am J Physiol* 1991; 260 : L212-L225
- [16] Bradding P, Feather IH, Howarth PH et al. Interleukin 4 is localized to and produced by human mast cells. *J Exp Med* 1992; 176 : 1381-1386
- [17] Cameron LA, Durham SR, Jacobson MR et al. Expression of IL-4, epsilon RNA, and epsilon RNA in the nasal mucosa of patients with seasonal rhinitis, effect of topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 : 330-336
- [18] Cauna H. Blood and nerve supply of the nasal lining. In : The nose. Amsterdam : Elsevier biomédecine, 1982 : 45-60
- [19] Cauna R, Hinderer KH, Wentges RT. Sensory receptor organs of the human nasal respiratory mucosa. *Am J Anat* 1969; 124 : 187-210
- [20] Chee MC Jr, Mestecky J, Dertzbaugh MT, Elridge JH, Hirasawa M, Kiyono H. The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development. *Vaccine* 1992; 10 : 75-88
- [21] Chevillard M, Hinrasky J, Pierrot D, Zahm JM, Klossek JM, Puchelle E. Differentiation of human surface upper airway epithelial cells in primary culture on a floating collagen gel. *Epithelial Cell Biol* 1993; 2 : 17-25
- [22] Clarke RW, Jones AS. The distribution of nasal airflow sensitivity in normal subjects. *J Laryngol Otol* 1994; 108 : 1045-1047
- [23] Clarke RW, Jones AS, Charters P, Sherman I. The role of mucosal receptors in the nasal sensation of airflow. *Clin Otolaryngol* 1992; 17 : 383-387
- [24] Cole P. Cleansing and conditioning. In : The respiratory role of the upper airways. St Louis : Mosby-YearBook, 1993
- [25] Cole P. Physiology of the nose and paranasal sinuses. In : Gerschwin M, Incaudo G eds. Diseases of the sinuses. Humana Press totowa. 1996 : 33-51
- [26] Croft M, Dubey C. Accessory molecule and costimulation requirements for CD4 T cell response. *Crit Rev Immunol* 1997; 17 : 89-118
- [27] Demoly P, Yssel H, Bousquet J. La réponse immunitaire locale dans la rhinite allergique. *Rev Fr Allergol* 1998; 38 : 585-590
- [28] Denburg JA, Wood L, Gauvreau G, Shemi R, Inman MD, O'Byrne PM. Bone marrow contribution to eosinophilic inflammation. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1997; 92 (suppl 2) : 33-35
- [29] Dessi P, Sambuc M, Moulin G, Ledoray V, Cannoni M. Effect of heavy smoking on nasal resistance. *Acta Otolaryngol* 1994; 114 : 305-310
- [30] Dorje F, Wess J, Lambrecht G, Tacke R, Mutschler E, Brann MR. Antagonist binding profiles of fives cloned human muscarinic receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256 : 727-733
- [31] Eccles R. The central rythm of the nasal cycle. *Acta Otolaryngol* 1978; 86 : 464-468
- [32] Eccles R. A role for the nasal cycle in respiratory defence. *Eur Respir J* 1996; 9 : 371-376
- [33] Eccles R, Jones AS. The effect of menthol on nasal resistance to airflow. *J Laryngol Otol* 1983; 97 : 705-709
- [34] Fischer L, Auberson S, Bretton C, Lacroix J. Adrenergic and non-adrenergic vasoconstrictor mechanisms in the human nasal mucosa. *Rhinology* 1993; 31 : 11-15
- [35] Fisher EW, Lund VJ, Rutman A. The human nasal mucosa after deprivation of airflow: a study of laryngectomy patients. *Rhinology* 1992; 30 : 5-10
- [36] Freche C, Fontanel JP. L'obstruction nasale : rapport de la société française d'ORL et de pathologie cervico-faciale. Paris : Arnette, 1996 : 1-297
- [37] Gilbert AN, Rosenwasser A. Biological rhythmicity of nasal airway patency: a re-examination of the nasal cycle. *Acta Otolaryngol* 1987; 104 : 180-186
- [38] Gizurason S, Aggerberck H, Gudmundsson M, Heron I. Intranasal vaccination: pharmaceutical evaluation of the vaccine delivery system and immunokinetic characteristics of the immun responses. *Pharm Dev Technol* 1998; 3 : 385-394
- [39] Goujon JM, Fontanel JP, Klossek JM. Tumeurs nasosinusienales. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), 1997, Oto-Rhino-Laryngologie 20-879-A-10, 1-5*
- [40] Guard S, Watson S. Tachykinin receptor subtypes: classification and membrane signaling mechanisms. *Neurochem Int* 1991; 18 : 149-165
- [41] Haight JS, Cole P. Unilateral nasal resistance and asymmetrical body pressure. *J Otolaryngol* 1986; 16 (suppl) : 1-31
- [42] Hasegawa M, Kern EB. The human nasal cycle. *Mayo Clin Proc* 1977; 52 : 28-34
- [43] Herard AL, Zahm JM, Pierrot D, Hinrasky J, Fuchey C, Puchelle E. Epithelial barrier integrity during in vitro wound repair of the airway epithelium. *Am J Respir Cell Biol* 1996; 15 : 624-632
- [44] Hiroi T, Iwatani K, Iijima H, Kodama S, Yanagita M, Kiyono H. Nasal immun system: distinctive Th0 and Th1/Th2 type environments in murine nasal-associated lymphoid tissues and nasal passage, respectively. *Eur J Immunol* 1998; 28 : 3346-3353
- [45] Hirschberg A, Roithmann R, Parikh S, Miljeteg H, Cole P. The airflow resistance profile of healthy nasal cavities. *Rhinology* 1995; 33 : 10-13
- [46] Ishii J, Ishii T, Ito M. The nasal cycle in patients with autonomic nervous disturbance. *Acta Otolaryngol [suppl]* 1993; 506 : 51-56

- [47] Ishii T. The cholinergic innervation of the human nasal mucosa. A histochemical study. *Pract Otorhinolaryngol* 1970; 32: 153-158
- [48] Jacobs RL, Freedman PM, Boswel RN. Non allergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome) *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 253-262
- [49] Jain B, Rubinstein I, Robbins RA, Leise KL, Sisson JH. Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191: 83-88
- [50] Jones AS, Durham LH. The distribution of thermoreceptors within the nasal cycle. *Clin Otolaryngol* 1989; 14: 235-239
- [51] Kaliner M. Human nasal host defense and sinusitis. In: Gerschwain M, Incaudo G eds. Diseases of the sinuses. Humana Press totowa, New jersey. 1996: 56-57
- [52] Karlsson G, Pipkorn U, Andreasson L. Substance P and human nasal mucociliary activity. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 355-357
- [53] Kennedy DW, Zinreich J, Kumar A, Rosenbaum A, Johns M. Physiologic mucosal changes within the nose and ethmoid sinus: imaging of the nasal cycle by MRI. *Laryngoscope* 1988; 98: 928-933
- [54] Kerr MA. The structure and function of human IgA *Biochem J* 1990; 271: 285-296
- [55] Kim YK, Uno M, Hamilos DL, Beck L, Bochner B, Schleimer R, Dendurg JA. Immunolocalization of CD34 in nasal polyposis. Effect of topical corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 388-397
- [56] Klossek JM. La physiologie naso-sinusienne *Rev Fr Allergol* 1998; 38: 579-583
- [57] Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian J, Beutter P et al. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 847-849
- [58] Klossek JM, Serrano E, Desmons C, Percodani J. Anatomies des cavités nasosinusiennes. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), 1997; . Oto-rhino-laryngologie 20-265-A-10, 1-13
- [59] Kluemper GT, Vig PS, Vig KW. Nasorespiratory characteristics and craniofacial morphology. *Eur J Orthod* 1995; 17: 491-495
- [60] Lacroix JS. Adrenergic and non-adrenergic mechanisms in sympathetic vascular control of the nasal mucosa. *Acta Physiol Scand [suppl]* 1989; 581: 1-63
- [61] Laine-Alava MT, Minkinen UK. Variation of nasal respiratory pattern with age during growth and development. *Laryngoscope* 1997; 107: 386-390
- [62] Lamm ME. The IgA mucosal immune system. *Am J Kidney Dis* 1998; 12: 384-387
- [63] Linder A, Karlsson-Parra A, Hirvelä C, Jonsson L, Köling A, Sjöberg O. Immunocompetent cells in human nasal polyps and normal mucosa. *Rhinology* 1993; 31: 125-129
- [64] Liote H, Zahm JM, Pierrot D, Puchelle E. Role of mucus and cilia in nasal mucociliary clearance in healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 132-136
- [65] Lundbald L. Protective reflexes and vascular effects in the nasal mucosa elicited by activation of capsaicin-sensitive substance P-immunoreactive trigeminal neurons. *Acta Physiol Scand [suppl]* 1984; 529: 1-42
- [66] Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylenstierna R, Lundberg JM, Alving K. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 1994; 7: 1501-1504
- [67] Lung MA. The role of the autonomic nerves in the control of nasal circulation. *Biol Signals* 1995; 4: 179-185
- [68] Malmberg H. Holopainen Nasal smear as a screening test for immediate-type nasal allergy. *Allergy* 1979; 34: 331-337
- [69] Maremmani C, Fattori B, Ciccio De M, Ceravolo R, Ghilardi PL, Muratorio A. Electrophoretic pattern of physiological human nasal secretions. *Rhinology* 1996; 34: 147-150
- [70] Mullol J, Rieves RD, Baraniuk JN, Lundgren JD, Mérida M, Shelhamer JH et al. The effect of neuropeptides on mucous glycoprotein secretion from human nasal mucosa in vitro. *Neuropeptides* 1992; 21: 231-238
- [71] Naito K, Komori M, Mishima Y, Takeuchi M, Iwata S, Cole P et al. An international comparison of characteristics of the sensation of nasal obstruction between canadian and japanese patients. *Rhinology* 1996; 34: 97-100
- [72] Naito K, Kondo Y, Ohoka E, Komori M, Takeuchi M, Iwata S. New aerodynamic aspects of nasal patency. *Rhinology* 1995; 33: 26-29
- [73] Naito K, Ohoka E, Kato R, Kondo Y, Iwata S. The effect of L menthol stimulation of the major palatine nerve on nasal patency. *Auris Nasus Larynx* 1991; 18: 221-226
- [74] Nuutinen J. Asymmetry in the nasal mucociliary transport rate. *Laryngoscope* 1996; 106: 1424-1428
- [75] Ohkubo K, Baraniuk JN, Hohman RJ et al. Human nasal mucosal neutral endopeptidase (Nep): location, quantification, and secretion. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9: 557-567
- [76] Okayama M, Baraniuk JN, Hausfeld JN, Merida M, Kaliner MA. Characterisation and autoradiographic localization of histamine H1 receptors in human nasal turbinates. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1144-1150
- [77] Okayama Y, Shitori K, Kudo K et al. Cytokine expression after the topical administration of substance P to human nasal mucosa. *J Immunol* 1993; 151: 4391-4398
- [78] Petersson G, McCaffrey TV, Malm L. Substance P and nasal secretion in dog, rat and man. *Ann Allergy* 1989; 62: 410-414
- [79] Philip G, Jankowski R, Baroudy FM, Naclerio RM, Toghias AG. Reflex activation of nasal secretion by unilateral inhalation of cold dry air. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1616-1622
- [80] Puchelle E, Aug F, Pham QT, Bertrand A. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. *Acta Otolaryngol* 1981; 91: 297-303
- [81] Puchelle E, Liote H. Physiologie et physiopathologie de l'épuration du mucus des voies aériennes. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Pneumologie 6-000-A-67, 1991: 1-14
- [82] Raphael GD, Igarashi Y, White MV, Kaliner MA. The pathophysiology of rhinitis V. Sources of protein in allergen-induced nasal secretions. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 33-42
- [83] Raphael GD, Baraniuk JN, Kaliner MA. How and why the nose runs. *J Allerg Clin Immunol* 1991; 87: 457-467
- [84] Rombaux P, Liestro G, Hamoir M, Eloy P, Bertrand B, Colard P. Nocturnal oxymetry in patients with total nasal packing. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1998; 52: 223-228
- [85] Runer T, Lindberg S. Effects of nitric oxide on blood flow and mucociliary activity in the human nose. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 40-46
- [86] Scherer PW, Hahn JJ. The biophysics of nasal airflow. *Otorhinolaryngol Clin North Am* 1989; 22: 265-278
- [87] Schuil PJ, Ten Berge M, Van Gelder J, Graamans K, Huizing EH. Substance P and ciliary beat of human upper respiratory cilia in vitro. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 798-802
- [88] Sekizawa S, Tsubone H, Kuwahara M, Sugano S. Does histamine stimulate trigeminal nasal afferents. *Respir Physiol* 1998; 112: 3: 3115-3117
- [89] Shirasaki H, Asakura K, Narita S, Kataura A. Expression of substance P (NK1) receptor mRNA in human nose. *Acta Otolaryngol* 1998; 118: 717-722
- [90] Swain SL. Polarized patterns of cytokines secretions. *Curr Biol* 1993; 3: 3115-3117
- [91] Swift DL. Physical principles of airflow and transport phenomena influencing air modification. In: Proctor DF, Andersen Ieds. The nose: upper airway physiology and the atmospheric environment. Amsterdam: Elsevier Biomedical, 1982: 337-348
- [92] Tamura S, Iwasaki T, Thompson AH et al. Antibody-forming cells in the nasal associated lymphoid tissue during primary influenzae virus infection. *J Gen Virol* 1998; 79: 291-299
- [93] Tvinnereim M, Cole P, Haight J, Mateika S, Hoffstein V. Postural changes in respiratory airflow pressure and resistance in nasal hypopharyngeal and pharyngeal airway in normal subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 218-221
- [94] Wallois F, Macron JM, Duron B. Activities of vagal receptors in the different phases on sneeze in cats. *Respir Physiol* 1995; 101: 239-255
- [95] Willies S, Fitzgerald T, Bascom R. Nasal inhalation challenge studies with sidestream tobacco smoke. *Arch Environ Health* 1992; 47: 223-230
- [96] Wood L, Inman MD, Watson RM, Foley R, Denburg JA, O'Byrne PM. Changes in bone marrow inflammatory cell progenitors after inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 99-105
- [97] Woodhead CJ, Nimo AJ. Beta adrenoceptors in human nasal mucosa. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 632-634
- [98] Wu HY, Nguyen HH, Russel MW. Nasal lymphoid tissue (NALT) as a mucosal immune inductive site. *Scand J Immunol* 1997; 46: 506-513
- [99] Ylikoski JS, Savolainen S, Joussimies-Somer HR. Bacterial flora in the nasopharynx and nasal cavity of healthy young men. *Otorhinolaryngology* 1989; 51: 50-55
- [100] Zahm JM, Chevillard M, Puchelle E. Wound repair of human surface respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 5: 242-248