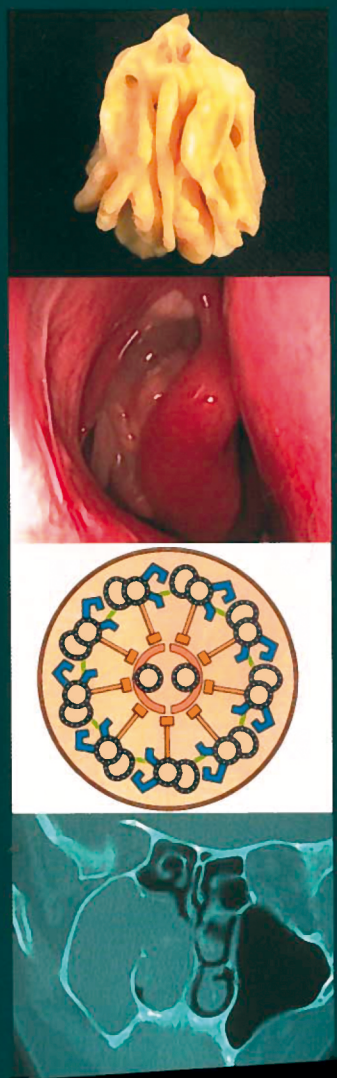


Rinitis
Rinosinusitis
Poliposis nasal

Joaquim Mullol i Miret
Joan Ramon Montserrat i Gili

Vol. I

PONENCIA OFICIAL DE LA SEORL Y PCF 2005

Volumen I

Título original: "Rinitis, Rinosinusitis, Poliposis nasal"

Coordinadores editoriales:
Dr. Joaquim Mullol i Miret
Dr. Joan Ramon Montserrat i Gili

©Copyright, 2005: Joaquim Mullol i Miret, Joan Ramon Montserrat i Gili
©Copyright, 2005: E.U.R.O.M.E.D.I.C.E. Ediciones Médicas, S.L.
Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2° 1ª, Edificio Blurbis - 08917 Badalona
E-mail: euromedice@euromedice.net

Edición patrocinada por Almirall

Depósito legal: B-38.552-2005
ISBN: 84-934039-8-9
Comunicado como soporte válido

Revisión actualizada: septiembre 2005

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción, sin autorización expresa del propietario del copyright.

Esta Ponencia de la SEORL y PCF
la dedicamos con gran afecto al
doctor Josep Maria Montserrat i Viladiu,
a quien muchos consideramos padre de
la Rinología moderna en nuestro país.

Aquesta Ponència de la SEORL y PCF
la dediquem amb un gran afecte al
doctor Josep Maria Montserrat i Viladiu,
a qui molts considerem el pare de
la Rinologia moderna al nostre país.

SEORL-PCF elkartearen txosten hau
Josep Maria Montserrat i Viladiu jaunari
eskaintzen diogu adiskidetasunez,
Espainiako Errinologia modernoaren
aitzindari baita.

Esta Ponencia da SEORL e PCF
dedicamola con gran afecto o
doctor Josep Maria Montserrat i Viladiu,
a quen moitos consideramos pai da
Rinología moderna no noso país.

Prólogo

Tras dos años de intenso trabajo, aparece finalmente la Ponencia de la SEORL y PCF correspondiente al año 2005 *"Rinitis, Rinosinusitis, Poliposis nasal"*. La publicación de más de 1.000 páginas, distribuidas en 7 secciones y 63 capítulos, en la que han colaborado 114 autores diferentes, convierte esta obra en un verdadero Tratado de Patología Nasosinusal.

El interés de editar una Ponencia que aborde la patología inflamatoria e infecciosa de la mucosa nasal y sinusal se fundamenta en diversos aspectos. En primer lugar, es un tema que de forma individualizada no ha sido tratado con anterioridad en el seno de nuestra Sociedad. Los referentes más próximos los encontramos en la Ponencia del año 1974 *"Microcirugía endonasal"*, coordinada por los Dres. Prades, Bosch y Tolosa, en la del año 1978 *"La Cirugía de los senos paranasales"*, coordinada por el Dr. Mañós, y en la del año 1994 *"Cirugía endoscópica nasosinusal"*, coordinada por los Dres. Ademà, Bernal, Massegur y Sprekelsen. Estas obras abordaron la patología nasosinusal básicamente desde un punto de vista quirúrgico. Hasta la actualidad, no se contaba con ninguna Ponencia que actualizase los conceptos más recientes en referencia a la definición, clasificación, fisiopatología, mecanismos, métodos diagnósticos y estrategias terapéuticas de las afecciones inflamatorias e infecciosas nasosinusales.

En segundo lugar, la prevalencia de esta patología en nuestro medio presenta en la actualidad cifras muy elevadas. Por ejemplo, la prevalencia de la ri-

nitis alérgica es superior al 20% en la población española, la de la rinosinusitis crónica se calcula entre un 5 y un 10%, y la de la poliposis nasal en alrededor de un 2%. Muy probablemente estos valores sigan aumentando en el futuro.

En tercer lugar, la patología inflamatoria e infecciosa nasosinusal ha experimentado unos avances extraordinarios durante la última década, tanto en lo referente a la investigación de los mecanismos inflamatorios como en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Ello implica que numerosos conceptos deban ser revisados exhaustivamente, como, por ejemplo, la definición de rinosinusitis aguda y crónica, los genes y mediadores involucrados en la inflamación, la relación entre rinitis, rinosinusitis y asma, así como el empleo de nuevas técnicas y criterios diagnósticos, el manejo de fármacos como los glucocorticoides o la aplicación de nuevas terapéuticas. Varios documentos recientes de consenso internacional así lo avalan; como botón de muestra se puede citar el documento ARIA *(Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma)* y el documento EP^{3}OS *(Consenso Europeo sobre Poliposis y Rinosinusitis),* que pretenden sistematizar toda la información disponible acerca de la rinitis alérgica y de la rinosinusitis y poliposis nasal, respectivamente.

Con la edición de esta Ponencia deseamos igualmente restituir el papel, a veces poco destacado, de la especialidad de ORL en el manejo de las afecciones inflamatorias que se manifiestan en las fosas nasales y en los senos paranasales. Con ello se pretende que la ORL cobre protagonismo o al menos ocupe el lugar que le corresponde por derecho propio en este campo; todo ello en estrecha colaboración con otras disciplinas como la Alergología e Inmunología, la Neumología, la Radiología, la Pediatría, las Neurociencias o la Medicina Interna.

En la redacción de la presente Ponencia nos hemos trazado una serie de objetivos prioritarios. Entre ellos cabe destacar: abordar los mecanismos de acción de los fenómenos infecciosos, inflamatorios y alérgicos, tal y como se conciben en la actualidad. Establecer unas pautas precisas de diagnóstico. Por último, proponer unos protocolos terapéuticos adecuados para cada patología específica.

Con la finalidad de alcanzar estos objetivos, hemos reunido una nutrida representación de miembros de la SEORL y PCF. Hemos recabado igualmente la participación de un amplio grupo de compañeros procedentes de otras disciplinas, con la finalidad de obtener una visión diversificada y multidisciplinaria de esta patología. Actualmente, por ejemplo, resulta imprescindible abordar la relación entre rinitis, rinosinusitis y asma desde el punto de vista del especialista ORL y del neumólogo. De igual manera, la inmunoterapia debe ser considerada tanto desde la ORL como desde la Alergología. Hemos conseguido también con éxito la participación de especialistas extranjeros de reconocido prestigio internacional, entre los cuales podemos destacar a Lidia

Badía, Glenis Scadding y Ronald Eccles del Reino Unido, Claus Bachert y Paul van Cauwenberge de Bélgica, James Baraniuk de EE.UU., Wytske Fokkens de Holanda o Elie Serrano de Francia. A todos ellos deseamos manifestarles nuestra más sincera gratitud por su entusiasta y generoso apoyo.

Deseamos también expresar nuestra gratitud a la SEORL y PCF por habernos otorgado la confianza para llevar a cabo esta obra y muy especialmente a la Junta Delegada de la misma por su inestimable ayuda. Mención especial merecen el presidente de la SEORL y PCF, el Prof. C. Suárez, y el secretario de la misma, el Prof. I. Cobeta, por su ejemplar colaboración.

Resulta de justicia expresar nuestro más sincero agradecimiento a la Industria farmacéutica Almirall por su abnegada y generosa contribución a la edición de este texto.

Por último, queremos destacar la excelente calidad del trabajo de impresión ejecutado, así como la eficacia y puntualidad con que se ha llevado a cabo por parte de la empresa editora de este texto, EUROMEDICE, Ediciones Médicas, y muy especialmente la dedicación de Montse Martínez.

Joaquim Mullol i Miret
Joan Ramon Montserrat i Gili

La Clua, Guàrdia de Noguera
Pallars Jussà, Catalunya

Julio de 2005

Índice de autores

Ademà Alcover, Juan Manuel
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès. Barcelona.

Alobid, Isam
Unidad de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

Armengot Carceller, Miguel
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital General Universitario. Facultad de Medicina. Valencia.

Bachert, Claus
Servicio de Otorrinolaringología. *Ghent University Hospital. Ghent*. Bélgica.

Badía, Lidia
Servicio de Rinología. *The Royal National Throat, Nose and Ear Hospital.* Londres. Reino Unido.

Ballesteros Alonso, Ferran
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínic i Universitari. Barcelona.

Baraniuk, James N.
División de Reumatología, Inmunología y Alergia. *Georgetown University Medical Center*. Washington DC. EE.UU.

Bargués Altimira, Ricard
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital del Mar. Barcelona.

Bargués Cardelús, Ricard
Servicio de Otorrinolaringología. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Bellvitge. Barcelona.

Benítez Silva, Pedro
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Municipal de Badalona. Badalona. Barcelona.

Berenguer González, Joan
Sección de Neurorradiología. Centro de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

Bernal Sprekelsen, Manuel
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

Braunstahl, Gert-Jan
Servicio de Neumología. Rotterdam. Holanda.

Cadahía García, Àlvar
Unidad de Alergia. Servicio de Medicina Interna. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Cantillo Baños, Enrique
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Cardesín Revilla, Alda
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

Cenjor Español, Carlos
Servicio de Otorrinolaringología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

Centellas Jiménez, Sílvia
Unidad de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

Chao Vieites, Jacobo
Servicio de Otorrinolaringología. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña.

Corominas i Sánchez, Mercè
Servicio de Alergia. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Costey Romans, Marta
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

de Haro i Lícer, Josep Manel
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Municipal de Badalona. Badalona. Barcelona.

de Juan Beltrán, Julia
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

de Juan Delago, Manuel
Unidad de Neurorradiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Diez Tejerina, Santiago
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital del Espíritu Santo. Santa Coloma de Gramanet. Barcelona.

Domènech Mateu, Josep Maria
Departamento Ciencias Morfológicas. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

Eccles, Ronald
Common Cold Centre. Cardiff School of Biosciences. Cardiff University. Cardiff. Reino Unido.

Epprecht González, Pilar
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Escobar Sánchez, Carlos
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.

Esteller Moré, Eduard
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès. Barcelona.

Fabra Llopis, Josep Maria
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Fernández Caldas, Enrique
Laboratorios Leti. Tres Cantos. Madrid.

Fokkens, Wytske
Servicio de Otorrinolaringología. *Amsterdam Medical Center*. Amsterdam. Holanda.

Gañán Albuixech, Laura
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

García Lorenzo, Jacinto
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

García Piñero, Alfonso
Unidad de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

García-Polo Alguacil, Julio
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital La Paz. Madrid.

García Rodríguez, Javier F.
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca.

Gartner Tizzano, Silvia
Unidad de Neumología Pediátrica. Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Materno-Infantil. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Gayoso Rodríguez, Manuel José
Departamento de Histología. Hospital Universitario Río Hortega. Universidad de Valladolid. Valladolid.

Gevaert, Philippe
Servicio de Otorrinolaringología. *Ghent University Hospital. Ghent*. Bélgica.

Gil-Carcedo García, Luis María
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Río Hortega. Universidad de Valladolid. Valladolid.

Gil-Carcedo Sañudo, Elisa
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Río Hortega. Universidad de Valladolid. Valladolid.

Giménez Bascuñana, Alberto
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.

Gómez Latorre, Pedro
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Gras Albert, Juan Ramón
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital General y Universitario de Alicante. Alicante.

Gras Cabrerizo, Juan Ramón
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Guardia Mas, Esteve
Unidad de Neurorradiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Guilemany Toste, José María
Unidad de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

Inoa, Zayleen
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Dos de Maig. Barcelona.

Jurado Ramos, Alfredo
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Reina Sofía. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. Córdoba.

Kadiri, Mustafa
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Dos de Maig. Barcelona.

Kolañczak, Kataryna
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

López Vilas, Montserrat
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Luengo Sánchez, Olga
Unidad de Alergia. Servicio de Medicina Interna. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Llorente Pendás, José Luis
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Central Universitario de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo.

Maldonado Fernández, Miguel
Unidad de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

Maranillo Alcaide, Eva
Departamento de Ciencias Morfológicas. Universidad Autónoma. Barcelona.

Marín i Agustín, Concepció
Laboratorio de Neurología Experimental. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

Márquez Dorsch, Francisco Javier
Servicio de Otorrinolaringología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

Martínez Antón, Asunción
Laboratorio de Inmunoalergia Respiratoria Clínica y Experimental. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

Mas Mercant, Sebastián
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Massegur Solench, Humbert
Servicio Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Matiñó Soler, Eusebi
Servicio Otorrinolaringología. Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès. Barcelona.

Mensa Pueyo, Josep
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic i Universitari. Barcelona.

Milà Llambí, Joan
Servicio de Inmunología Clínica. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Molina Martínez, Cristina
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

Monerris García, Enrique
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital General y Universitario de Alicante. Alicante.

Montserrat i Gili, Joan Ramon
Servicio Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Mullol i Miret, Joaquim
Unidad de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Laboratorio de Inmunoalergia Respiratoria Clínica y Experimental. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

Muñoz del Castillo, Francisco
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Nogueiras Rodríguez, Carmen
Unidad de Alergia. Servicio de Medicina Interna. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Ollé i Moliner, Montserrat
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca.

Orús Dotú, César
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Patrón Romero, Mercedes
Departamento de Anatomía Patológica. Hospital La Paz. Madrid.

Pellicer Sa Rasa, Marc
Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona.

Percodani, Josiane
Servicio de Otorrinolaringología y de Cirugía Cérvico-Facial. Centro Hospitalario Universitario de Toulouse. Hospital LARREY. Toulouse. Francia.

Picado Vallés, César
Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Universidad de Barcelona. Barcelona.

Piñeiro Aguin, Zenaida
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Pons Deves, Jaime
Servicio de Inmunología Clínica. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Prades Morera, Eduard
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

Pujol Olmo, Albert
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

Pujol Farré, Teresa
Sección de Neurorradiología. Centro de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

Pujols i Tarrés, Laura
Laboratorio de Inmunoalergia Respiratoria Clínica y Experimental. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

Pumarola Segura, Fèlix
Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Roca i Ferrer, Jordi
Laboratorio de Inmunoalergia Respiratoria Clínica y Experimental. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

Rodrigo Tapia, Juan Pablo
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Central Universitario de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo.

Sabater Mata de la Barata, Francesc
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

San Román Manzanera, Luis
Unidad de Neurorradiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Sanz Gonzalo, Juan José
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès. Barcelona.

Sañudo Tejero, José Ramón
Departamento de Ciencias Morfológicas. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

Sarandeses García, Adolfo
Servicio de Otorrinolaringología. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. Universidad de La Coruña. La Coruña.

Scadding, Glenis Kathleen
Servicio de Rinología. *The Royal National Throat, Nose and Ear Hospital.* Londres. Reino Unido.

Serrano Reyes, Carlos
Unidad de Alergia. Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

Serrano, Elie
Servicio de Otorrinolaringología y de Cirugía Cérvico-Facial. Centro Hospitalario Universitario de Toulouse. Hospital LARREY. Toulouse. Francia.

Soler Vilarrasa, Ramona
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Suárez Nieto, Carlos
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Central Universitario de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo.

Tami, Thomas A.
Servicio de Otorrinolaringología. *University of Cincinnatti.* Cincinnatti. Ohio. EE.UU.

Tomás Barberán, Manuel
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Tomasello Weitz, Alejandro
Sección de Neurorradiología. Centro de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

Trobat Company, Francisca
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Vaamonde Lemos, Ricardo
Departamento de Histología. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. Córdoba.

Vaamonde Martín, Diana M.
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Cruz Roja. Córdoba.

Valero Santiago, Antonio Luis
Unidad de Alergia. Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Barcelona.

Vallejo Valdezate, Luis Ángel
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Río Hortega. Universidad de Valladolid. Valladolid.

van Cauwenberge, Paul
Servicio de Otorrinolaringología. *Ghent University. Ghent*. Bélgica.

van Hoecke, Helen
Servicio de Otorrinolaringología. *Ghent University. Ghent*. Bélgica.

van Zele, Thibaut
Servicio de Otorrinolaringología. *Ghent University Hospital. Ghent*. Bélgica.

Venegas Pizarro, María del Prado
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Vergèz, Sébastien
Servicio de Otorrinolaringología y de Cirugía Cérvico-Facial. Centro Hospitalario Universitario de Toulouse. Hospital LARREY. Toulouse. Francia.

Vilas Melero, Joan
Servicio de Otorrinolaringología. Consorci Sanitari Integral. Hospital General de L'Hospitalet. L´Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Viza Puigros, Ignacio
Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Watelet, Jean-Baptiste
Servicio de Otorrinolaringología. *Ghent University Hospital. Ghent*. Bélgica.

Índice de palabras clave

Aclaramiento mucociliar:
134, 135, 137, 141, 149, 154, 155, 282, 471, 472, 556, 597, 676, 715, 792, 903, 904, 909, 989

Aeroalergenos:
157, 159, 161, 162, 167, 168, 171, 553

Agger nasi:
55, 340, 647, 714, 716, 843–846, 1018, 1019, 1023

Alergenos exteriores:
162, 165

Alergenos interiores:
157, 159, 162, 164, 165, 170

Amiloidosis:
613, 623

Antibióticos:
111, 122, 127, 153, 428, 474, 587, 601, 615, 626, 634, 677, 682, 694, 695, 701, 702, 711, 713, 726, 727, 732, 735, 737, 740, 741, 746, 747, 751, 759, 796, 799, 838, 840, 924, 988, 990–993, 996, 997, 1001, 1003, 1008–1011, 1025, 1027, 1038, 1042

Anticolinérgicos:
111, 121, 122, 125–127, 204, 253, 544, 589, 901, 902, 910, 1034, 1037

Antihistamínicos:
81, 85, 88, 90, 122, 126, 127, 191, 204, 286, 289, 372, 380–382, 384, 449, 450, 456, 462, 521, 528, 544, 570, 589, 698, 702, 762, 838, 881, 883–893, 907, 909, 910, 921, 922, 939, 955, 956, 975, 979, 995, 1003, 1009, 1010, 1033-1035, 1037, 1038, 1042

Antileucotrienos:
881, 894–896, 956, 978, 1003, 1035

ARIA:
177, 178, 182, 191, 195, 208, 328, 330, 332, 457, 509, 511, 512, 517, 520-522, 524, 525, 530, 531, 548, 549, 575, 653, 659, 879, 895, 897, 921, 927, 942, 974, 975, 978, 980, 982–985, 1035, 1039, 1040, 1042

Aspirina:
202, 205, 206, 271, 468, 470, 503, 549, 553–556, 664, 780, 782, 783, 818, 1003, 1024, 1027, 1035, 1036

Atopia:
117, 179, 180, 203, 261–263, 265, 266, 268–270, 272, 274, 277, 344, 425, 442, 459, 513, 514, 531, 535, 552, 622, 664, 666, 675, 676, 685, 688, 758, 777, 793, 872

Barotrauma sinusal:
829, 835, 836, 838

BAST-24:
502, 505, 767, 774

Biopsia nasal:
468, 474, 677

Bromuro de ipratropio:
121, 126, 566, 570, 571, 901, 902–905, 910, 979, 1034

Bronquiectasias:
135, 150, 151, 153, 154, 197, 200, 202, 206, 209

Bulbo olfatorio:
50–56, 66, 74, 76, 484, 490–492, 494, 947

Celda de Haller:
421, 843, 846

Ciclo nasal:
94, 101, 253, 370, 372, 392, 422, 470, 559, 572, 579, 585, 586, 647, 950, 954

Cilios:
66–68, 72, 74–76, 82, 85, 107, 108, 112, 133–140, 144–147, 149, 150, 153, 201, 202, 283, 284, 471, 472, 490, 536, 547, 569, 570, 598, 655, 696, 708, 751, 909, 949, 1021

Citoquinas:
81, 85-90, 118, 119, 124, 126, 127, 203, 214–217, 219, 220, 221, 223–225, 228, 251, 252, 268–270, 274, 280, 292, 392, 441, 453, 515, 516, 533, 552, 583–585, 657, 675, 760–763, 780, 803, 806, 820, 854, 916, 936, 956, 1001, 1003, 1036, 1037

Cloruro de benzalconio:
901, 909, 911

Complejo osteomeatal:
222, 407, 416–418, 421, 600, 682, 696, 843–845, 847, 848, 945, 946, 948, 960

Complicaciones intracraneales:
416, 420, 705

Complicaciones orbitarias:
429, 436, 684, 710, 711, 731, 735, 736, 737, 739, 740, 741, 743, 744

Complicaciones sinusales:
731, 732, 734, 735, 740, 742, 743

Concha bullosa:
693, 712, 843–849, 952, 954, 955

Conectivopatías:
613

Cromonas:
81, 85, 88–90, 209, 975, 978, 979

Cuerpo extraño:
607–610, 620, 630, 634, 725, 777, 863

Cultivos celulares:
219, 287, 300, 1038, 1039

ELISA:
166, 223, 288, 289, 297, 313, 454, 455, 458

EMSA:
297, 315, 316

Enfermedad de Stewart:
629, 630

Eosinofilia nasal:
124, 292, 470, 543, 549, 552, 553, 555, 556, 568–570

EP^{3}OS:
1004, 1039, 1041, 1042

Estadiaje:
625, 755, 767–769

Fístula oroantral:
727, 728

Frotis nasal:
222, 467, 469–471, 568

Genes:
114, 121, 123, 127, 128, 135, 148, 154, 179, 182, 203, 227, 249, 262, 266, 267, 290, 293, 304, 305, 308, 310, 311, 316, 479, 482, 484–488, 493, 494, 639, 762, 780, 815, 883, 918, 919, 961, 1040, 1043

Glucocorticoides:
81, 85, 88, 90, 122, 123, 125, 127, 225, 245, 503, 760, 817, 820, 821, 890, 909, 915, 921–923, 956, 1003

Granuloma:
178, 432, 521, 613–615, 620, 622, 624–626, 629, 630, 632–634, 639–640, 722

Granuloma línea media:
629, 631, 632

Gripe:
497, 579–584, 587, 588, 590

Hibridación *in situ:*
222, 245, 297, 307–309

Hiperreactividad:
111, 117, 120–122, 202–204, 214, 216, 248, 252–254, 263, 266, 325, 328, 352, 356, 470, 517, 531, 533, 538, 553, 554, 556, 765, 889, 930, 1032

Histamina:
68, 86, 87, 113, 116–118, 126, 127, 214, 215, 219, 237, 239–243, 253, 286, 289, 290–292, 380–383, 385, 392, 394, 398, 441, 444–448, 450, 452, 453, 456, 461, 462, 515, 516, 533, 554, 555, 558, 583, 759, 760, 762, 778, 805, 810, 812, 881–884, 896, 902, 910, 936, 1033

IgE:
157–159, 166, 167, 169, 170, 172, 179, 182, 214–217, 225–228, 239, 262, 263, 266–270, 274, 275, 280, 285, 286, 288, 290, 291, 293, 344, 379, 380, 382, 383, 441, 442, 444, 450, 452–461, 464, 465, 468, 501, 509, 515, 521, 522, 524, 531, 541, 543, 551, 553, 556, 562, 567, 568, 665, 668, 674–676, 688, 759, 760, 771, 778, 779, 786, 802, 822, 889, 929, 930, 934, 936, 937, 943, 979, 989, 1035, 1044

Inflamación neurógena:
233, 247, 248

Inmunohistoquímica:
115, 117, 222, 223, 228, 297, 298, 302, 308, 317–319, 631, 632, 636, 854, 921

Inmunoterapia:
204, 217, 328, 384, 388, 393, 442, 451, 538, 668, 869, 929–936, 938–940, 975, 978, 979, 981, 1035, 1036, 1040

Lepra:
613, 615, 616, 630

Leucotrienos:
86, 88, 113, 119, 125, 127, 215, 228, 237, 243, 247, 380–383, 392, 441, 452, 453, 462, 515, 533, 538, 555, 760, 763, 764, 778–780, 805, 809, 810, 819, 884, 894–896, 1003, 1033

Linfoma nasal:
629, 636–638

Linfoma NK/T:
629, 637

Mecanismo neurógeno:
233, 562

Micetoma:
430, 431, 662, 663, 678, 689

Micobacterias:
613–615, 630, 678, 1036

Microarrays:
297, 302, 309–311, 318, 320, 321

Microscopía electrónica:
74, 134, 135, 144, 163, 283, 468, 472, 522, 567, 598, 950

Microscopía óptica:
283, 468, 470, 667

Migraña:
397, 399–401, 504, 561, 1017, 1038

Mucocele:
412, 416, 422, 423, 426, 427, 435, 438, 650, 712, 713, 716, 737, 783, 795, 844, 848, 851–865, 1017, 1018

Mucosa olfatoria:
65, 71, 76–80, 94, 235, 433, 484, 485, 490, 491, 493, 494, 503

Nervio nociceptivo:
233, 242–247, 252, 253

Neuralgia:
397, 401, 611, 1017

Northern blot:
297, 302–304, 307–309, 484

Ocena:
593–596, 598, 601, 605

OLFACAT:
481, 482

Olfatometría:
348, 389, 502, 505, 767

Otitis media:
148, 153, 175, 517, 519, 522, 524, 527, 579, 586, 588, 590, 658, 684, 749, 750, 752–754, 999, 1000

Óxido nítrico:
151, 244, 249, 251, 452, 467, 472, 473, 567, 570, 749, 793, 799, 1037

PCR:
297, 302, 304–309, 320, 460, 483, 484, 615

Prick test:
442, 444, 446, 451, 463, 548, 568

Prostaglandinas:
86, 112, 113, 119, 120, 125, 127, 215, 237, 238, 240, 243, 272, 380, 381, 383, 398, 441, 453, 462, 515, 555, 583–585, 589, 760, 763, 764, 778–780, 803, 804, 806–808, 812, 854, 895, 1037

Provocación nasal:
117, 214, 350, 356, 359, 367, 368, 371, 374, 379, 382, 384, 385, 391–393, 467, 522, 536, 537, 555, 561, 563, 568, 569, 802, 817, 888, 889

Prueba de la sacarina:
471

Pruebas alérgicas:
152, 441, 443, 444, 467–469, 567, 759, 777, 778, 953, 1008, 1010

Pseudolinfoma:
629, 631

Receptores de glucocorticoides:
915, 1003

Receptores H1:
290–292, 381, 382, 566, 881–887, 896, 1003, 1037

Receptor olfatorio:
483, 485–487, 489–491, 493, 494

Reflejo axonal:
219, 565

Resfriado común:
180, 198, 217, 219–221, 249, 332, 417, 579, 580, 589, 643, 654, 844, 903, 987, 1005, 1007, 1008, 1010, 1041, 1042

Resistencias nasales:
94, 99, 102, 104, 213, 247, 250, 252, 290, 350, 352, 353, 356, 382, 389, 391, 559, 568, 572, 573, 585, 586, 589, 590, 599, 766, 953

Reticulosis polimorfa:
432, 629, 631, 632

Rinitis atrófica:
566, 593–598, 600–605, 615, 616, 924, 964, 969

Rinitis medicamentosa:
553, 554, 699, 901, 907–911, 956, 1018, 1034

Rinolito:
607, 609–611

Rinomanometría:
201, 202, 347–356, 359, 360, 369, 370–372, 380, 389, 391, 393, 471, 522, 565, 567–569, 573, 575, 589, 590, 766, 817, 887, 945, 952–954, 962

Rinometría acústica:
201, 206, 246, 290, 359, 360, 363, 364, 368, 369, 371–374, 389, 391, 393, 471, 522, 567, 569, 574, 575, 766, 773, 817, 952–954

Rinoscleroma:
601, 613, 615–617, 626, 627, 630

Rinovirus:
217–221, 579, 581, 583, 584, 588, 987

RT-PCR:
222, 297, 304, 306, 307, 309

Sarcoidosis:
178, 469, 601, 613, 624, 625, 628, 630, 633

Secreción glandular:
81, 84–87, 89, 114–128, 201, 219, 236, 244, 246, 247, 250, 252, 256, 382, 548

Sífilis:
551, 613, 617–619, 626, 630, 727

Sinusitis odontógena:
655, 721–724, 726, 728, 1007

Ultraestructura:
65, 73–75, 79, 134–137, 144, 145, 150, 152, 202, 472, 544, 546

UPSIT:
502, 767

Vasculitis:
432, 469, 613, 616, 622, 623, 627, 630, 632–634

Vasoconstrictores:
147, 204, 250, 353, 420, 504, 553, 554, 711, 838, 901, 905–910, 969, 995

Vías olfatorias:
62, 484, 491

VIH:
178, 307, 671–678, 680–686, 688

Wegener:
178, 432, 433, 622, 626, 630–639, 784

Western blot:
308, 313–315, 319

Zurich:
502, 767

Índice de capítulos

PRÓLOGO 5

ÍNDICE DE AUTORES 9

ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE 17

VOLUMEN I

I. GENERALIDADES 31

1. Anatomía de las fosas nasales y de los senos paranasales. 33
H. Massegur, E. Maranillo, J.R. Montserrat, J.R. Sañudo
2. Embriología y desarrollo de la nariz y de los senos paranasales. 49
J. Vilas, J.M. Domènech
3. Mucosa nasosinusal. Histología y ultraestructura. 65
L.M. Gil-Carcedo, M.J. Gayoso, E. Gil-Carcedo, L.A. Vallejo
4. Epitelio respiratorio nasosinusal. 81
A. Martínez, J. Roca, J. Mullol
5. Fisiología respiratoria nasal. Funciones y aerodinámica. 93
J.M. Fabra, J.R. Gras Cabrerizo, J.R. Montserrat, K. Kolañczak, J. García, J. de Juan
6. Secreción mucosa. Origen glandular y vascular. 111
J. Roca, A. Martínez, C. Picado, J. Mullol
7. Transporte y disfunción mucociliar. 133
M. Armengot

8. Aeroalergenos y estímulos inespecíficos. 157
C. Serrano, A.L. Valero

9. Epidemiología de la rinitis y de la rinosinusitis. 175
L. Badía, G.K. Scadding, J. Mullol

10. La calidad de vida en la rinitis y la rinosinusitis. 183
I. Alobid

11. Nariz-bronquio: similitudes y diferencias. 197
J.M. Guilemany, E. Prades, I. Alobid, C. Picado, J. Mullol

II. INFLAMACIÓN Y CIENCIAS BÁSICAS 211

12. Inflamación de la mucosa nasosinusal: células y mediadores. 213
C. Bachert, P. Gevaert, J.B. Watelet, T. van Zele, P. van Cauwenberge, J. Mullol

13. Inervación nasal y mecanismos neurógenos. 233
J.N. Baraniuk, J. Mullol

14. Genética de la rinitis y la rinosinusitis. 261
O. Luengo, C. Nogueiras, A. Cadahía

15. Modelos animales de sinusitis y de rinitis. 279
E. Prades, J.M. Guilemany, J.J. Sanz, M. Bernal, J. Mullol

16. Genómica y proteómica. Técnicas de investigación básica en rinitis y rinosinusitis. 297
L. Pujols, J. Roca, J. Mullol

III. EXPLORACIÓN Y DIAGNÓSTICO 323

17. Anamnesis en la rinitis y en la rinosinusitis. 325
J.R. Montserrat, J. Mullol, J.M. Fabra, J.R. Gras Cabrerizo, I. Viza, Z. Piñeiro

18. Exploración física de las fosas nasales. 335
A. Sarandeses, J. Chao

19. Rinomanometría. 347
J.M. Fabra, J.R. Montserrat, J.R. Gras Cabrerizo, K. Kolañczak A. Pujol, I. Viza

20. Rinometría acústica. 359
C. Orús, J.M. Fabra, J.R. Gras Cabrerizo, J.R. Montserrat, A. Pujol, Z. Piñeiro

21. Prueba de provocación nasal con alergenos. 379
A.L. Valero, C. Serrano

22. Cefaleas y algias craneofaciales. 397
F.J. Márquez, C. Cenjor

23. Diagnóstico por la imagen. Técnicas radiológicas. 403
J. Berenguer, M. de Juan, A. Tomasello, T. Pujol

24. Diagnóstico por la imagen. Patología inflamatoria e infecciosa. 415
M. de Juan, J. Berenguer, L. San Roman, E. Guardia

25. Pruebas alérgicas. 441
R. Soler, S. Mas, F. Trobat, J. Milà, J. Pons

26. Técnicas de estudio rinológico. 467
L. Badía, G.K. Scadding, J. Mullol

IV. EL OLFATO / LA OLFACIÓN 477

27. El olfato. Premio Nobel de Medicina 2004. 479
J. Mullol, C. Marín

28. Anatomía y fisiología del olfato. 489
I. Alobid, A. García, J.M. de Haro

29. Trastornos del olfato. Diagnóstico y tratamiento. 497
J.M. de Haro, I. Alobid, C. Molina, S. Centellas

VOLUMEN II

V. RINITIS 507

30. Rinitis alérgica. 509
P. van Cauwenberge, H. van Hoecke, C. Bachert, J. Mullol

31. Rinitis y asma. 529
W. Fokkens, G.J. Braunstahl, J. Mullol

32. Rinitis no alérgica. 543
J.R. Montserrat, J.M. Fabra, J.R. Gras Cabrerizo, H. Massegur, J. de Juan, J. García

33. Rinitis y virus. 579
R. Eccles, J.R. Montserrat

34. Rinitis seca y atrófica. 593
J.R. Gras Cabrerizo, J.R. Montserrat, J.M. Fabra, L. Gañán, J. de Juan

35. Cuerpos extraños y rinolitos. 607
M. Kadiri, Z. Inoa

36. Manifestaciones de enfermedades sistémicas en la mucosa nasosinusal. Rinoscleroma. 613
C. Escobar, A. Giménez

37. Granulomas malignos faciales. 629
J. García-Polo, M. Patrón

VI. RINOSINUSITIS 641

38. Rinosinusitis aguda y crónica: definición, diagnóstico, clasificación y fisiopatología. 643
J.R. Montserrat, J.M. Fabra, J.R. Gras Cabrerizo, H. Massegur, J. de Juan, M. de Juan

39. Rinosinusitis fúngica. 661
A. Cardesín, P. Benítez

40. Rinosinusitis en pacientes infectados por el VIH. 671
J.F. García, M. Corominas, M. Ollé, T.A. Tami

41. Sinusitis pediátrica. 691
J.R. Gras Albert, E. Monerris, J.R. Gras Cabrerizo

42. Las sinusitis frontales. 707
E. Serrano, J. Percodani, S. Vergèz, J.R. Montserrat

43. Sinusitis odontógena y fístula orosinusal. 721
M. López, J.R. Montserrat, K. Kolañczak, Z. Piñeiro, L. Gañán, M. Costey

44. Complicaciones de las rinosinusitis. 731
J.L. Llorente, J.P. Rodrigo, C. Suárez

45. Rinosinusitis y otitis media. 749
M. Tomás

46. Poliposis nasal. 755
P. Benítez, J. Mullol, J.R. Montserrat

47. Poliposis antrocoanal. 775
M. Maldonado

48. Rinosinusitis y fibrosis quística. 791
F. Pumarola, M. Pellicer, S. Gartner

49. Poliposis, asma e intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos. 801
C. Picado, A.L. Valero

50. Barotrauma sinusal. 829
R. Bargués Cardelús, R. Bargués Altimira

51. Concha bullosa y variantes anatómicas. 843
J.M. Ademà, E. Esteller, J.J. Sanz

52. Mucoceles nasosinusales. 851
J.R. Montserrat, E. Matiñó, J.M. Fabra, H. Massegur, J.R. Gras Cabrerizo, M. de Juan

VII. TRATAMIENTO 867

53. Rinitis alérgica. Medidas profilácticas y de evitación alergénica. 869
C. Serrano, A.L. Valero, E. Fernández

54. Antihistamínicos y antileucotrienos. 881
C. Serrano, A.L. Valero

55. Anticolinérgicos y vasoconstrictores nasales. 901
M.P. Venegas, S. Diez, J.R. Montserrat, J.R. Gras Cabrerizo, K. Kolañczak, J. García

56. Glucocorticoides. 915
L. Pujols, C. Serrano, C. Picado, J. Mullol

57. Inmunoterapia para el tratamiento de rinitis alérgica. 929
R. Soler, P. Epprecht, J. Milà

58. Hipertrofia turbinal. 945
A. Jurado, F. Muñoz, E. Cantillo, P. Gómez, R. Vaamonde Lemos, D.M. Vaamonde Martín

59. Guías terapéuticas para la rinitis. 973
P. van Cauwenberge, H. van Hoecke, C. Bachert, J. Mullol

60. Rinosinusitis y antibioterapia. 987
F. Sabater, F. Ballesteros, J. Mensa

61. Poliposis nasosinusal y rinosinusitis. Tratamiento médico y guías de tratamiento. 1001
J. Mullol, I. Alobid, C. Picado

62. Poliposis nasosinusal y sinusitis crónica. Tratamiento quirúrgico. 1017
M. Bernal, J.M. Guilemany, E. Prades, F. Ballesteros, I. Alobid

63. Rinitis y rinosinusitis. Nuevas terapias y nuevos enfoques terapéuticos. 1031
J. Mullol, C. Marín

SECCIÓN I

Generalidades

CAPÍTULO 1

Anatomía de las fosas nasales y de los senos paranasales

Humbert Massegur, Eva Maranillo,

Joan Ramon Montserrat, José Ramón Sañudo

INTRODUCCIÓN

La aplicación de la endoscopia y de la tomografía computarizada a la base de cráneo, fosas nasales y senos paranasales ha evidenciado una confusión terminológica para señalar las estructuras anatómicas, que reciben distintos nombres dependiendo de si se refiere a ellos un anatomista, un radiólogo o un rinólogo. La Nomenclatura Anatómica[1] contiene poca terminología de la región nasosinusal útil para el rinólogo. Además, la innegable influencia de la literatura médica inglesa y francesa ha contribuido a aumentar la confusión. El intento de estandarización del *Anatomic Terminology Group*[2] es un primer paso hacia la unificación, aunque, aparentemente, el consenso alcanzado ha sido limitado en el mundo latino, ya sea porque no se ha difundido convenientemente, ya sea por un cierto rechazo a una propuesta anglosajona. Este capítulo supone un intento de unificación de la nomenclatura, así como una visión de la anatomía para facilitar la comprensión de los elementos anatómicos desde el punto de vista de las nuevas tecnologías y de los profesionales implicados en ellas.

Las fosas nasales y los senos paranasales son unas cavidades cuyas paredes están formadas por un auténtico rompecabezas de huesos articulados entre sí de forma precisa, dejando espacios entre ellos que permiten el paso de los elementos vasculares y nerviosos que nutren y permiten el funcionamiento

Figura 1
El hueso etmoidal (resaltado) situado en el centro de todos los elementos óseos que intervienen en la formación de las fosas nasales y senos paranasales.

Figura 2
Hueso etmoidal (visión anterior).

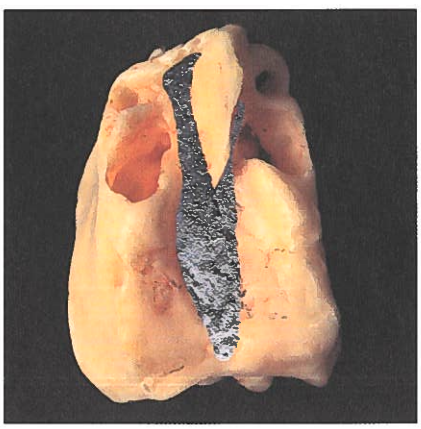


Figura 3
Hueso etmoidal, visión superior resaltando la lámina cribosa.

de la mucosa. En este capítulo, se estudiarán cada uno de estos huesos por separado para, posteriormente, verlos en su conjunto.

HUESO ETMOIDES *(OS ETHMOIDALE)*

De forma artificiosa, situaremos al hueso etmoidal (*os ethmoidale)* (figura 1) como estructura central alrededor de la cual se ordenarán el resto de piezas óseas que configuran las fosas nasales y los senos paranasales:

Es un hueso impar (figura 2) que se sitúa en la escotadura etmoidal del hueso frontal. En su cara superior, se encuentra la lámina cribosa (figura 3), que separa la cavidad nasal de la fosa craneal anterior; por encima de ella se proyecta la *crista galli*, (figuras 4a, 4b y 4c), punto de inserción de la hoz del cerebro, y por debajo pende la lámina perpendicular (*lamina perpendicularis)* (figuras 5a, 5b y 5c), placa ósea y delgada que formará la parte superior del tabique nasal. Las masas laterales del hueso etmoidal (*labyrinthus ethmoidalis*) (figuras 6a y 6b) penden a cada lado de la lámina cribosa y contienen las celdas etmoidales (*cellulae ethmoidales)* o complejos etmoidales; éstos quedan divididos en complejos etmoidales anteriores y posteriores por la lámina basal del cornete medio. Todas las celdas que drenan por delante de la lámina pertenecen al etmoides anterior; las que lo hacen por detrás, a excepción de las celdas esfenoidales, pertenecen al etmoides posterior. Es por tanto un error hablar de celdas etmoidales medias, por carecer de sentido anatómico y fisiológico. Las paredes externas de las masas laterales forman la lámina papirácea (*lamina orbitalis)* (figura 7), que es una lámina ósea especialmente delgada que constituye una parte de la pared medial de la órbita, junto con el hueso lacrimal o unguis *(os lacrimale)* y la pared lateral del seno esfenoidal. En el límite con el hueso frontal se distinguen dos escotaduras (*foramina ethmoidale*) para el paso de los nervios, arterias y venas etmoidales, anteriores y posteriores, procedentes de la órbita.

La pared medial de cada masa lateral muestra una configuración compleja en la que destaca la lámina de los cornetes (figura 8), formada por el cornete medio (*concha nasalis* media) (figura 9), cornete superior (*concha nasalis* superior) y el cornete supremo o de Santorini (*concha nasalis* suprema), inconstante. Cada cornete tiene tres prolongaciones: la primera es superior y se inserta en la unión entre la lámina cribosa con la masa lateral del etmoides o la parte horizontal del hueso frontal (figura 10). La segunda es transversal y se inserta, lateralmente, en un plano frontal, a la pared lateral o lámina papirácea (figuras 11a y 11b). Por último, la tercera corresponde a la parte visible del cornete y se inserta longitudinalmente en la lámina papirácea. Las porciones transversales son las llamada láminas basales o raíces tabicantes del laberinto etmoidal, la más importante de las cuales es la del cornete medio que, tal como se ha dicho, divide el etmoides anterior (figura 12a) del etmoides posterior (figura 12b).[3-5]

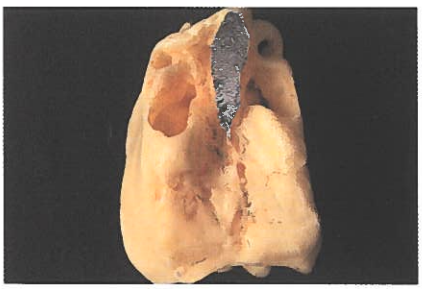


Figura 4a
Hueso etmoidal, visión superior resaltando la *crista galli*.

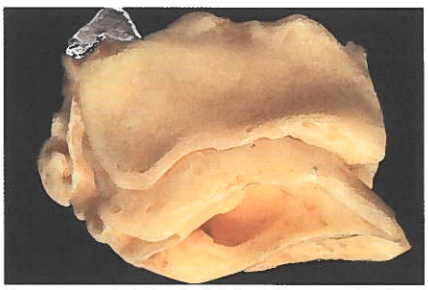


Figura 4b
Hueso etmoidal, visión lateral resaltando la *crista galli*.

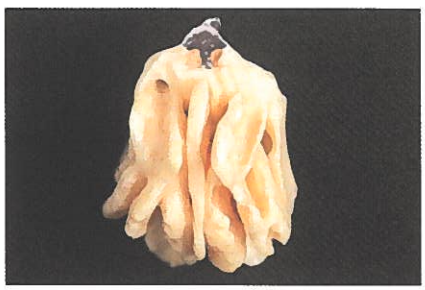


Figura 4c
Hueso etmoidal, visión anterior con la *crista galli* resaltada.

Figura 5a
Hemicráneo derecho, mostrando la lámina perpendicular del etmoides resaltada en gris.

Figura 5b
Hueso etmoides, visión inferior con la lámina perpendicular resaltada.

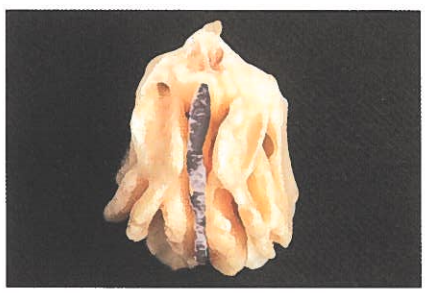


Figura 5c
Hueso etmoides, visión anterior con la lámina perpendicular resaltada en gris.

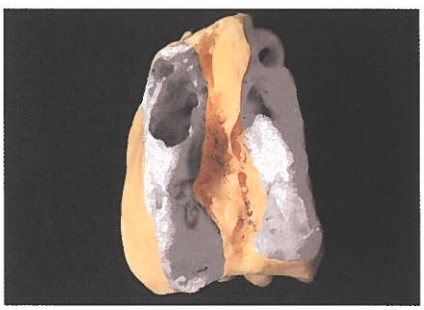


Figura 6a
Hueso etmoides, visión superior con los cuerpos etmoidales resaltados.

Figura 6b
Hueso etmoides, visión anterior con los cuerpos etmoidales resaltados.

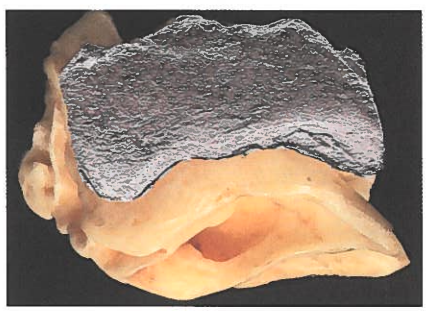


Figura 7
Hueso etmoides, visión lateral con la lámina papirácea resaltada en gris.

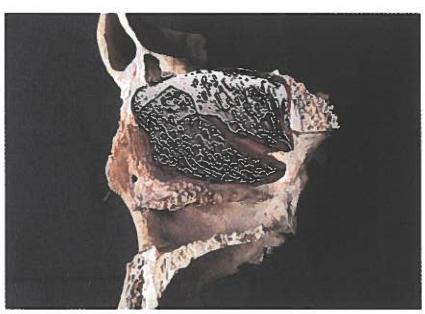


Figura 8
Hemicráneo derecho. Lámina de los cornetes resaltada para apreciar cornete medio y superior.

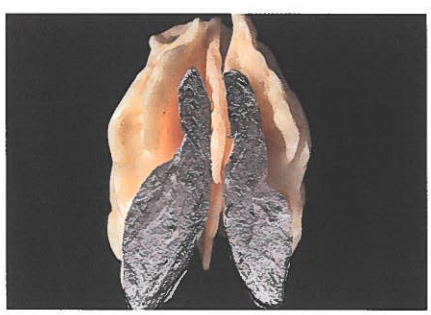


Figura 9
Hueso etmoides. Visión inferior con los cornetes medios resaltados.

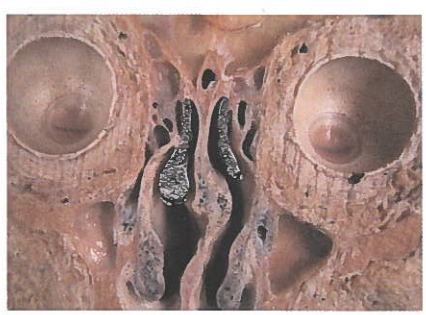


Figura 10
Sección coronal remarcando la inserción en base de cráneo de los cornetes medios.

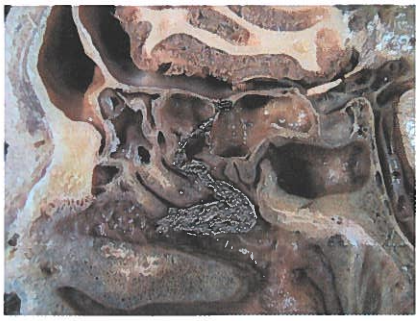


Figura 11a
Sección sagital del cráneo mostrando (resaltado en gris) la inserción perpendicular a la pared lateral de la lámina basal del cornete medio.

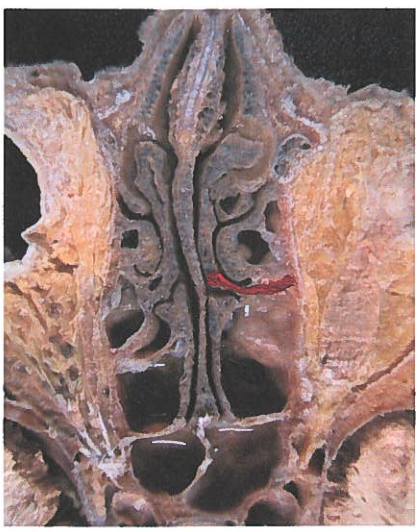


Figura 11b
Sección axial del cráneo mostrando (resaltado en rojo) la inserción perpendicular a la pared lateral de la lámina basal del cornete medio.

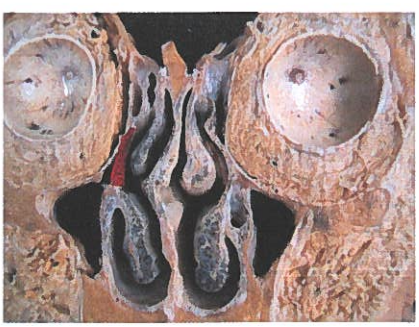


Figura 13
Sección coronal con la apófisis unciforme resaltada en rojo.

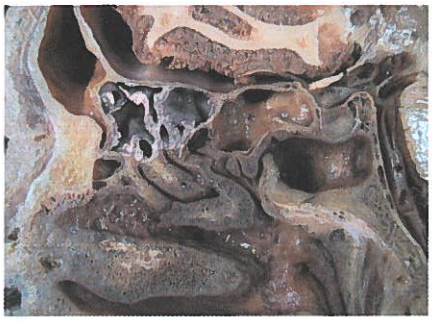


Figura 12a
Sección sagital con el etmoides anterior resaltado en gris.

Figura 12b
Sección sagital con el etmoides posterior resaltado en gris.

Cada uno de los cornetes limita su meato correspondiente. El meato medio contiene varios elementos anatómicos bien definidos que constituyen importantes puntos de referencia.

La apófisis unciforme (*processus uncinatus*) es un hueso delgado, en forma de hoz, remanente de la porción descendente del primer etmoturbinal (figura 13). Está orientada sagitalmente y se inserta, con múltiples variaciones, en la base de cráneo, la lámina papirácea o el hueso lacrimal en su parte anterosuperior; en la *lamina perpendicularis* del hueso palatino y en el *processus ethmoidalis* del cornete inferior (*concha nasalis* inferior) en su segmento posteroinferior. Su incurvación posterior es paralela a la bulla etmoidal (*bulla ethmoidalis)* y forma el límite anterior del hiato semilunar inferior (*hiatus semilunaris* inferior) y del infundíbulo etmoidal (*infundibulum ethmoidale)* (figuras 14a y 14b).

La bulla etmoidal (*bulla ethmoidalis)* es una prominencia ósea, de paredes delgadas, de forma semiesférica que se inserta, lateralmente, en la lámina papirácea y representa la más constante de las celdas etmoidales anteriores (figura 15). En la parte superior puede insertarse directamente en el techo etmoidal, pero si queda un espacio entre su pared superior y el techo se hablará de un receso suprabullar. Asimismo, si se constata un espacio entre su pared posterior y la lámina basal del cornete medio se denominará como receso retrobullar (figura 14b, en amarillo). Ambos recesos formarían el *sinus lateralis sinus ethmoidalis* de Grünwald. Dado que el término es poco práctico y, además, puede confundirse con el seno lateral cerebral, se prefiere adoptar el término de receso tal y como se ha especificado.

El hiato semilunar inferior *(hiatus semilunaris* inferior*)* hace referencia al plano anatómico que representa la distancia más corta entre el margen posterior de la apófisis unciforme y la cara anterior de la bulla etmoidal correspondiente. Tiene forma de media luna (*semilunaris)* y es la puerta de entrada del infundíbulo etmoidal (figura 16). El hiato semilunar superior (*hiatus semilunaris* superior*)* es el espacio entre la bulla etmoidal y el cornete medio.

Figura 14a
Sección coronal, mostrando la apófisis unciforme (en gris), limitando el infundíbulo etmoidal (en rojo).

Figura 15
Sección coronal con la bulla etmoidal resaltada en rojo.

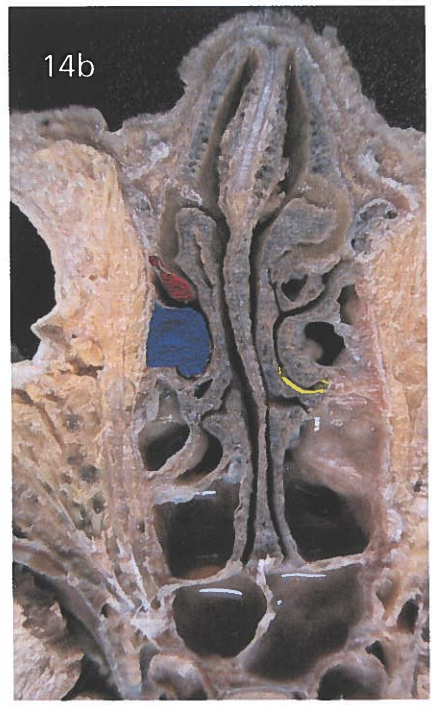


Figura 14b
Sección axial. Fosa nasal izquierda: apófisis unciforme (en rojo), bulla etmoidal (en azul). Fosa nasal derecha: receso retrobullar (en amarillo).

Figura 16
Sección axial destacando el *hiatus semilunaris* (en amarillo) y el infundíbulo etmoidal (en rojo).

A través de él es posible acceder al receso retrobullar y suprabullar (la denominación de inferior y superior, en lugar de anterior y posterior, hace referencia a la situación en bipedestación y no en decúbito supino).

El infundíbulo etmoidal (*infundibulum ethmoidale)* es el más importante de los infundíbulos que existen en esta región, puesto que los dos restantes, el frontal y el maxilar, desembocan en él. Tiene forma de embudo y es un espacio tridimensional limitado por la apófisis unciforme medialmente, por la lámina papirácea lateralmente y por la pared anterior de la bulla etmoidal en su límite posterior. Puede comunicar directamente con el receso frontal o terminar en un fondo de saco en su extremo superior (*recessus terminalis)*, dependiendo de la inserción de la apófisis unciforme en su extremo anterosuperior (figuras 14a, 16 y 17).

El receso frontal es la parte más anterior y superior del meato medio y comunica con el seno frontal. Tiene forma de embudo invertido y es, en realidad, el inicio de la neumatización del hueso frontal por parte de las celdas etmoidales. Sus límites son: en la pared medial y superior, el cornete medio; en la pared lateral, la lámina papirácea; y en la pared posterior, la lámina basal de la bulla etmoidal. Tanto este límite como el anterior y el inferior sufre muchas variaciones, dependiendo de la neumatización e inserción de la bu-

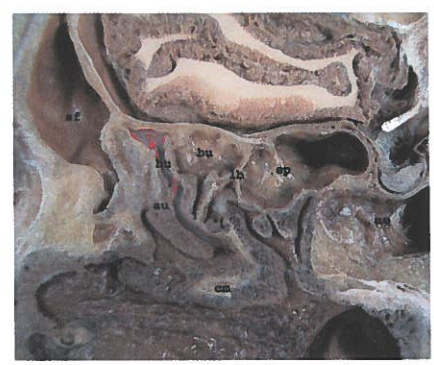


Figura 17
Sección sagital con el *hiatus semilunaris* destacado en rojo (sf: Seno Frontal, au: Apófisis Unciforme, hu: *Hiatus semilunaris*, cm: Cornete Medio, bu: Bulla etmoidal, lb: Lámina Basal del cornete medio, ep: Etmoides Posterior, se: Seno Esfenoidal).

Figura 18
Sección sagital mostrando el seno frontal, infundíbulo frontal y receso frontal resaltados en gris.

Figura 19
Celda etmoido-esfenoidal o de Onodi, con protusión del canal óptico en su pared lateral (no: Nervio Óptico).

lla y de la caprichosa situación del extremo anterosuperior de la apófisis unciforme. Los tabiques que resultan de estas variaciones anatómicas explican gráficamente la utilización del término "conducto nasofrontal", incorrecto en tanto que, anatómicamente, no existe tal conducto y solamente la imagen en la TC puede inducir a tal confusión (figura 18).

Las celdas del etmoides anterior (figura 12a) son numerosas y variables (entre 9 y 10) y pueden subdividirse en unciformianas, bullares y meáticas,[6] y tienden a invadir estructuras vecinas (celdas supraorbitarias, celdas lacrimales, celdas frontales o *bulla frontalis*, etc.).[2]

Las celdas de etmoides posterior (figura 12b), situadas por detrás de la lámina basal del cornete medio, son menos numerosas (de dos a cuatro) y más voluminosas que las de etmoides anterior. En algunos casos, puede tratarse de una sola celda que invade el cuerpo y el ala menor del esfenoides, que se denomina celda etmoido-esfenoidal o celda de Onodi. En su interior, dependiendo del grado de neumatización, puede distinguirse el relieve del canal óptico (figura 19) con dehiscencias de la pared ósea.[7]

El complejo ostiomeatal no puede considerarse un elemento anatómico, sino una entidad fisiológica del etmoides anterior donde drenan los senos etmoidales, frontal y maxilar.

HUESO FRONTAL *(OS FRONTALE)*

Las masas laterales del etmoides están abiertas en su extremo superior, puesto que las celdas invaden la porción horizontal del hueso frontal, a cada lado de la escotadura etmoidal (*incisura ethmoidalis)*. Por tanto, el techo del etmoides está formado por la porción medial de la cara orbitaria (*facies orbitalis*) del hueso frontal (figura 20a). En esta zona se observan las impresiones correspondientes a las celdas etmoidales, llamadas fóveas, que pueden ser muy pronunciadas dando variaciones en la altura del techo respecto a la lámina cribosa que, siguiendo la clasificación de Keros[8] se dividen en: tipo I: 1 a 3 mm, es decir, el techo del etmoides está prácticamente a la misma altura que la lámina cribosa; tipo II: de 4 a 7 mm; y tipo III: el techo del etmoides está entre 8 y 16 mm por encima de la lámina cribosa. Ello implica que la pared medial puede ser extremadamente delgada y constituye una zona de riesgo de entrada en la fosa craneal anterior.

La invasión del hueso frontal, por parte de las celdas etmoidales, alcanza su máxima expresión en el seno frontal (*sinus frontalis*). Se inicia en el orificio frontal (*apertura sinus frontale*) y continúa por el infundíbulo frontal, en forma de embudo, para formar el seno frontal (figuras 20b, 20c y 18). El conjunto infundíbulo frontal-orificio frontal-receso frontal toma el aspecto de un reloj de arena en una visión sagital. La pared posterior, como la anterior y la

Figura 20a
Hueso frontal con la cara etmoidal resaltada en gris, mostrando las improntas de las celdas etmoidales y la hendidura etmoidal, que alojará la lámina cribosa del etmoides.

Figura 20b
Hueso frontal con los recesos frontales resaltados en gris.

Figura 20c
Sección coronal mostrando el seno frontal, infundíbulo frontal y receso frontal izquierdos.

inferior, están formadas por diploe. La pared posterior suele ser delgada y está en íntimo contacto con la fosa craneal anterior. La pared inferior forma parte de la pared orbitaria superior. Queda separado del seno frontal contralateral por un tabique delgado, oblicuo, que da a los senos frontales la asimetría característica (figura 21).[9]

La escotadura etmoidal (*incisura ethmoidalis*) alberga la lámina cribosa y sus límites laterales son las suturas cribofrontales. El foramen etmoidal anterior (*foramina ethmoidalia anterior*) se abre en esta sutura justo por detrás de la *crista galli* para dejar pasar el paquete vasculonervioso etmoidal anterior. El relieve del canal que forma con la parte correspondiente del hueso etmoidal destaca en el techo etmoidal, justo por detrás de la pared anterior de la bulla etmoidal, y significa el límite posterior del receso frontal (figura 22). Entre este relieve y la entrada del seno frontal suele encontrarse una fóvea, correspondiente a una celda prebullar, que no debe confundirse con el receso frontal propiamente dicho.

El foramen etmoidal posterior (*foramina ethmoidalia* posterior) se encuentra en la parte posterior de la sutura frontoetmoidal y deja paso al paquete vasculonervioso etmoidal posterior. El relieve del canal que forma con su parte correspondiente del hueso etmoidal puede distinguirse en el techo etmoidal, justo por delante de la pared del seno esfenoidal o ángulo etmoido-esfenoidal. El margen posterior (*margo sphenoidalis*) del hueso frontal se articula con las alas menor (*ala minor*) y mayor (*ala major*) del hueso esfenoidal (figura 23a).

La porción nasal (*pars nasalis*) del hueso frontal es la porción central entre ambas porciones orbitarias (*pars orbitalis*). En ella destaca el borde nasal (*margo nasalis*), que se articula con los huesos propios nasales (*os nasale*), la apófisis ascendente del maxilar *(processus frontalis)* y el hueso lacrimal (*os lacrimale*). La espina nasal (*spina nasalis*) es una fina prolongación de la línea

Figura 21
Sección axial. Se aprecian los senos frontales separados por un tabique intersinusal.

Figura 22
Imagen endoscópica del receso frontal con el relieve de la arteria etmoidal anterior marcando el límite posterior (rf: Receso Frontal, aea: Arteria Etmoidal Anterior).

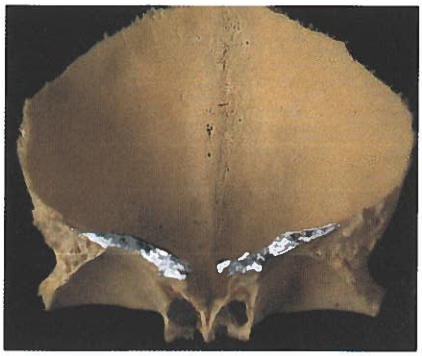


Figura 23a
Hueso frontal, visión posterior con el *margo esfenoidalis* resaltado en gris.

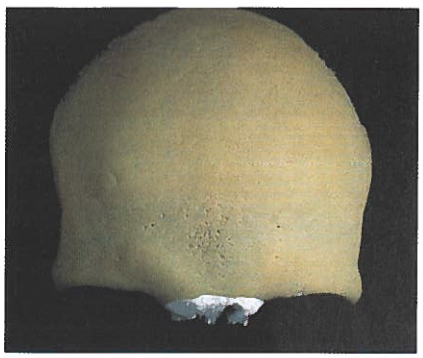


Figura 23b
Hueso frontal, visión anterior con la espina nasal y *margo nasalis*.

media, en forma de tabique, que se articula con el hueso nasal, por delante, y la lámina perpendicular del etmoides (*lamina perpendicularis)*, por detrás, contribuyendo, en una mínima parte, a la formación del tabique nasal (figura 23b).

HUESO MAXILAR *(MAXILLA)*

El cuerpo del hueso maxilar (*corpus maxillae*) es la parte central del hueso maxilar que circunda la cavidad del seno maxilar (*sinus maxillaris*) (figura 24a). En su parte anterior y medial, destaca la apófisis frontal (*processus frontalis*), que se articula con el hueso frontal en el extremo superior, con el hueso lacrimal en el borde posterior (*margo lacrimalis*), con el cornete medio en la cresta etmoidal (*crista ethmoidalis*), y con el cornete inferior en la cresta conchal (*crista conchalis*) de su pared medial (figura 24b).

Justo por detrás de la apófisis frontal se distingue un surco (*sulcus lacrimalis*) (figura 24c), abierto medialmente, que contendrá el conducto nasolacrimal y se completará con el hueso lacrimal por arriba, y la apófisis lacrimal (*processus lacrimalis*) del cornete inferior por debajo.

El seno maxilar (*sinus maxillaris*) tiene forma de pirámide, cuya base correspondería a la pared medial y el vértice estaría en la apófisis zigomática de hueso maxilar (*processus zygomaticus)*. La pared posterior corresponde a la pared infratemporal del hueso maxilar, la pared inferior a la apófisis palatina del maxilar (*processus palatinus)* y la apófisis alveolar (*processus alveolaris*) (figura 25a), la pared anterior a la cara anterior del hueso maxilar (*facies anterior*), y la pared superior al suelo de la órbita (*facies orbitalis*) (figura 25b).

El orificio del seno maxilar (*hiatus maxillaris*) es muy amplio en el hueso maxilar aislado, pero en el cráneo completo se ve reducido por la apófisis unciforme, que lo cruza en diagonal para articularse con la apófisis etmoidal

Figura 24a
Hueso maxilar. El seno maxilar se aprecia a través del hiatus, resaltado en gris.

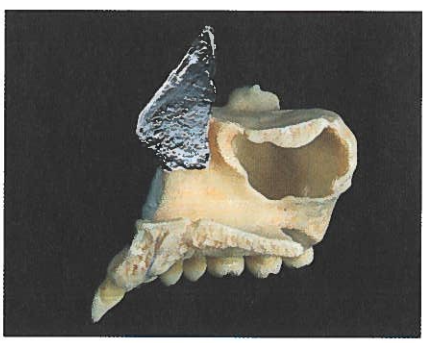


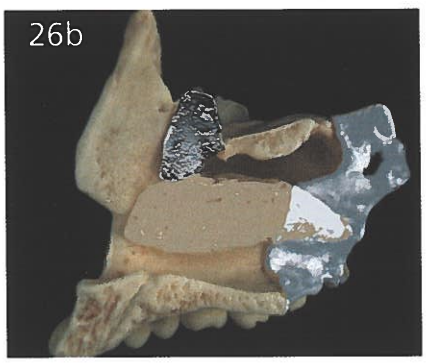
Figura 24b
Hueso maxilar. Apófisis frontal o rama ascendente.

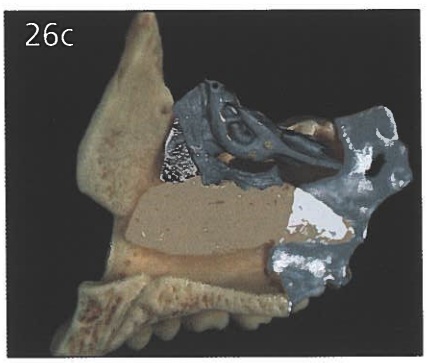
Figura 24c
Hueso maxilar. Canal lacrimal.

Figura 25a
Hueso maxilar. Apófisis palatina. Visión inferior.

Figura 25b
Hueso maxilar. Suelo orbitario. Visión superior.

(*processus ethmoidalis*) del cornete inferior que, a su vez, cubre la parte inferior del orificio mediante la apófisis maxilar (*processus maxillaris),* que se articula con la pared medial del hueso maxilar. El hueso lacrimal cubre el ángulo anterosuperior y la apófisis ascendente del hueso palatino (*lamina perpendicularis*) cierra la escotadura posterior (figuras 26a, 26b y 26c). La cavidad restante queda cubierta por la mucosa y tejido conectivo formando las fontanelas nasales, por encima del cornete inferior, y están divididas en fontanela anterior (inferior y anterior a la apófisis unciforme) y fontanela poste-





rior (superior y posterior a la apófisis unciforme).[10] El orificio natural del seno maxilar se encuentra situado en el ángulo anteroinferior y constituye la desembocadura del infundíbulo maxilar en el infundíbulo etmoidal. Se halla cubierto, medialmente, por la parte cóncava de la apófisis unciforme. Es frecuente observar orificios circulares en las fontanelas, llamados orificios accesorios, que no deben confundirse con el orificio natural, que es elíptico y no resulta visible con una óptica de 0° (figuras 27a y 27b).

Figura 26a
Hueso maxilar. El hiatus libre de los elementos que lo cubren.

Figura 26b
Hueso maxilar. El hueso lacrimal, palatino y el cornete inferior han sido insertados, de forma que queda un hiatus más reducido.

Figura 26c
Hueso maxilar. Se ha superpuesto la apófisis unciforme y la bulla etmoidal, de forma que solamente queda libre el área de las fontanelas.

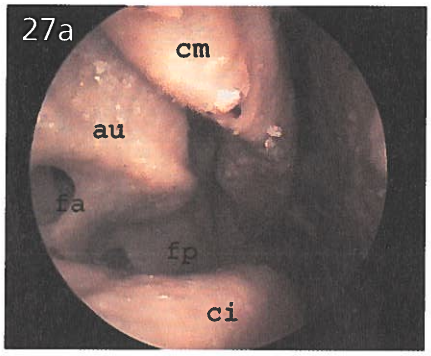
La apófisi palatina (*processus palatinus*) es la lámina horizontal del hueso maxilar que, junto con su homónima contralateral, forma gran parte del suelo de la fosa nasal y/o del paladar duro. En la unión de ambas apófisis se forma la cresta nasal (*crista nasalis*), que se articula con el borde inferior del vómer y, en la parte más anterior, la espina nasal anterior (*spina nasalis* anterior) para la inserción del cartílago septal (figuras 28a y 28b). En el margen posterior se articula con la apófisis horizontal (*lamina horizontalis*) del hueso palatino que completa el suelo de la fosa nasal.

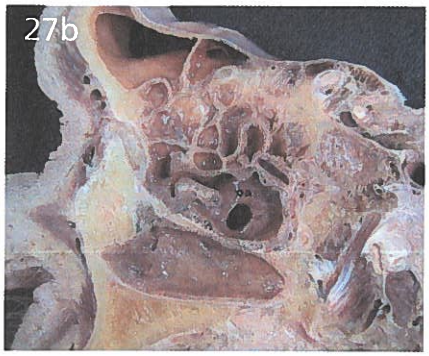
Figura 27a
Imagen endoscópica de una fosa nasal derecha, región del meato medio, en el que se aprecia la fontanela anterior (con un orificio accesorio) y la fontanela posterior (también con orificio accesorio). Entre ambas, se sitúa la apófisis unciforme (cm: Cornete Medio, au: Apófisis Unciforme, fa: Fontanela Anterior, fp: Fontanela Posterior, ci: Cornete Inferior).

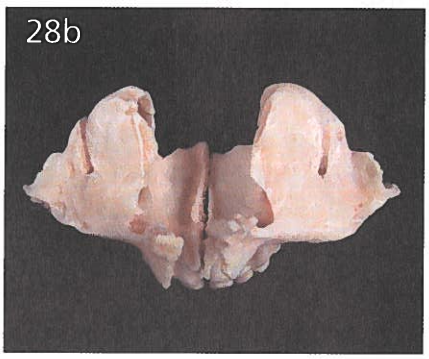
Figura 27b
Sección sagital en la que se puede apreciar un orificio accesorio en el área de las fontanelas (oa).

Figura 28a
Los dos huesos maxilares articulados, visión anterior, formando el orificio piriforme y la espina nasal anterior.

Figura 28b
Los dos huesos maxilares articulados, visión superior, formando la cresta nasal.







HUESO PALATINO *(OS PALATINUM)*

En él se distinguen:

1- La apófisis horizontal (*lamina horizontalis*), que se articula con la apófisis palatina del hueso maxilar, tal como se ha dicho en el párrafo anterior, y que, en su unión con la apófisis horizontal contralateral, forma la continuación de la cresta nasal (*crista nasalis*) y la espina nasal posterior (*spina nasalis* posterior) (figuras 29a y 29b).

2- La apófisis ascendente (*lamina perpendicularis*), a su vez, posee una apófisis orbitaria (*processus orbitalis*) en su extremo superior, que forma parte del suelo de la órbita, suele contener una celda y se articula con el maxilar, el etmoides y el esfenoides; también presenta una apófisis esfenoidal (*processus sphenoidalis*) que se articula con la lámina medial de la apófisis pterigoides. Entre ambas apófisis queda un espacio o escotadura esfenopalatina (*incisura sphenopalatina*) que forma parte del agujero esfenopalatino. La cara medial de la apófisis ascendente presenta una cresta etmoidal (*crista ethmoidalis*) donde se articula el cornete medio y una cresta conchal (*crista conchalis*) como soporte del cornete inferior. Esta última está situada entre una concavidad inferior, que formará parte del meato inferior, y de una concavidad superior, que formará parte del meato medio (figura 29c).

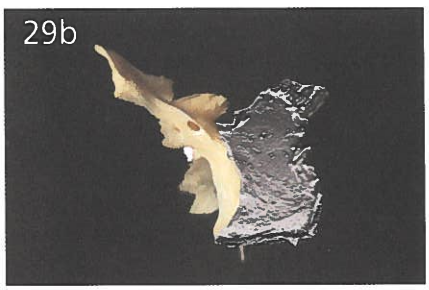


Figura 29a
Hueso palatino derecho, cara medial, con la lámina horizontal resaltada en gris.

Figura 29b
Hueso palatino derecho, visión superior, con la lámina horizontal resaltada.

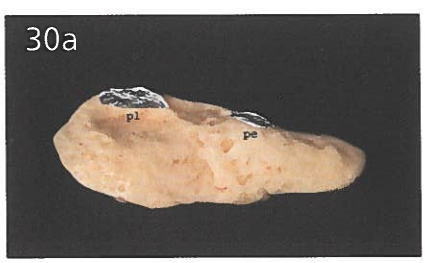
Figura 29c
Hueso palatino derecho, cara medial (po: apófisis Orbitaria, pe: apófisis Esfenoidal, pp: Proceso Piramidal, ce: Cresta Etmoidal, cc: Cresta Conchal).

Figura 29d
Hueso palatino derecho, visión postero externa, con el proceso piramidal, que se articula con la escotadura pterigoidea del hueso esfenoides.

La apófisis piramidal (*processus pyramidalis*) se articula con la pared posterior del seno maxilar en su segmento anterior, y encaja en la escotadura que existe entre la lámina medial y lateral de la apófisis pterigoides (*incisura pterygoidea*), en su extremo posterior (figura 29d). Destaca en ella el surco palatino (*sulcus pterygoplatinus*) que, junto con el surco palatino mayor del hueso maxilar, forma el canal para el nervio palatino mayor y la arteria palatina descendente.

CORNETE INFERIOR (*CONCHA NASALIS* INFERIOR)

El cornete inferior es otro elemento que ayuda a completar la pared lateral de la fosa nasal. Es un hueso independiente. En él destacan la apófisis lacrimal (*processus lacrimalis*), que se articula con la apófisis descendente del hueso lacrimal para completar el conducto nasolacrimal. La apófisis maxilar (*processus maxillaris*), que se articula con el hueso maxilar, en el borde inferior del orificio maxilar y con la cresta conchal del hueso palatino. Por último, la apófisis etmoidal (*processus ethmoidalis*), que se articula con el extremo posterior de la apófisis unciforme (figuras 30a y 30b).



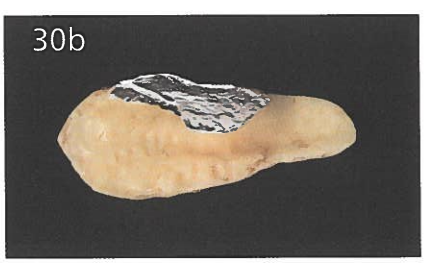


Figura 30a
Cornete inferior derecho, visión medial (pl: apófisis Lacrimal, pe: apófisis Etmoidal).

Figura 30b
Cornete inferior derecho, visión externa con la apófisis maxilar resaltada.

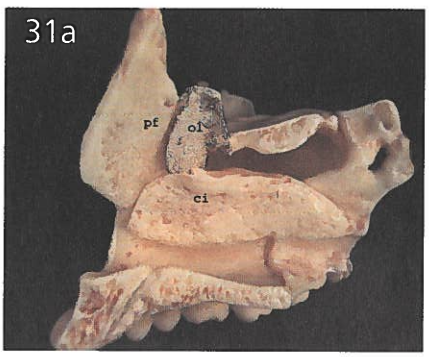
HUESO LACRIMAL *(OS LACRIMALE)*

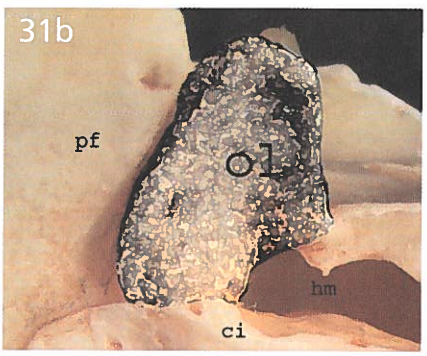
El hueso lacrimal tiene forma rectangular y completa el meato medio con su porción anteromedial y las celda etmoidales-lámina papirácea con su porción posterior.

Se articula con la apófisis frontal del hueso maxilar y con la apófisis lacrimal del cornete inferior para completar el canal donde se asientan el saco y el conducto lacrimal (figuras 31a y 31b).

Figura 31a
Visión de conjunto del hueso maxilar con el hueso lacrimal cubriendo la zona del canal lacrimal, apoyándose sobre la apófisis lacrimal del cornete inferior (pf: apófisis Frontal, ol: hueso Lacrimal o unguis, ci: Cornete Inferior).

Figura 31b
Detalle de la figura 31a (ol: hueso Lacrimal, pf: apófisis Frontal, ci: Cornete Inferior, hm: Hiato Maxilar).





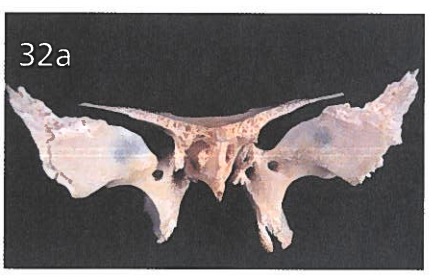
HUESO ESFENOIDAL *(OS SPHENOIDALE)*

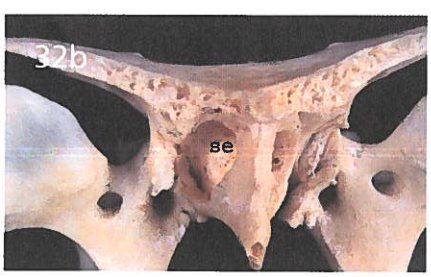
El hueso esfenoidal es la estructura ósea que cierra las fosas nasales en su parte posterior, se articula con el etmoides, el hueso palatino, el vómer, el maxilar y el frontal dejando espacios y canales en los que se localizan elementos vasculonerviosos de extrema importancia (figura 32a).

El cuerpo del esfenoides (*corpus sphenoidale*) ocupa la parte central y, en su interior, están "excavados" los senos esfenoidales, de neumatización variable, separados por un tabique y asimétricos (figura 32b). La neumatización puede llegar a las apófisis clinoides y apófisis pterigoides. A mayor neumatización, menor protección tendrán las estructuras adyacentes: carótida interna, seno cavernoso, nervio óptico y nervio maxilar en la pared lateral; hipófisis, arteria basilar y protuberancia en la pared posterior; quiasma óptico y

Figura 32a
Hueso esfenoides. Visión anterior.

Figura 32b
Hueso esfenoides. Visión anterior. Detalle del cuerpo esfenoidal con los orificios sinusales y el Seno Esfenoidal (se).





arterias cerebrales anteriores en la pared superior (*planum sphenoidale*) y, por último, nervio vidiano en la pared inferior.

La cara anterior del cuerpo del esfenoides tiene los orificios de drenaje del seno esfenoidal (*apertura sinus sphenoidalis*) que lo comunican con la fosa nasal a través del receso esfeno-etmoidal (*recessus spheno-ethmoidalis*). Este espacio lo delimitan el septo nasal óseo (lámina perpendicular del etmoides y vómer), en su pared medial, el cornete superior y/o supremo en su pared lateral, y el techo nasal (*rima olfactoria*) en su pared superior abriéndose a la nasofaringe (*meatus nasopharyngeus)*, que es la porción de la cavidad nasal que va desde el borde posterior de los cornetes hasta la nasofaringe (figuras 33a y 33b).

En el centro de la cara anterior del cuerpo del esfenoides destacan dos crestas: la esfenoidal (*crista sphenoidalis*), que se articula con la lámina perpendicular del etmoides, y el pico del esfenoides (*rostrum sphenoidale*), que se articula con el vómer (figura 34a).

Las alas mayores del esfenoides se articulan con el hueso frontal *(margo frontalis*) (figura 34b). Tienen una cara orbitaria que forma parte de la cavidad del mismo nombre, y ésta se inserta, parcialmente, con el hueso maxilar para configurar la fisura orbitaria inferior (*fissura orbitalis* inferior), que da paso al nervio infraorbitario, zigomático y a la arteria infraorbitaria (figura 35a). Entre el ala menor y el ala mayor queda la hendidura esfenoidal (*fissura orbitalis* superior) por donde pasan los nervios troclear, oftálmico, *abducens* y oculomotor, así como las venas y arterias oftálmicas, las tres ramas oftálmicas del nervio trigémino

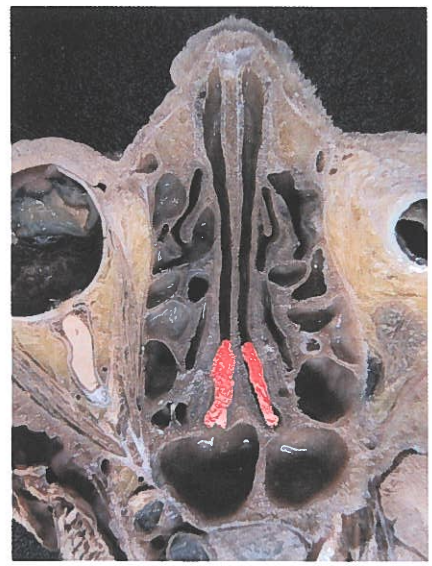


Figura 33a
Corte axial con los recesos esfenoetmoidales resaltados en rojo.

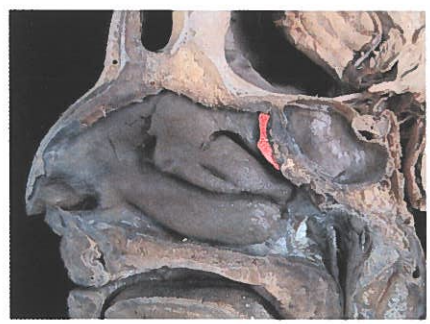
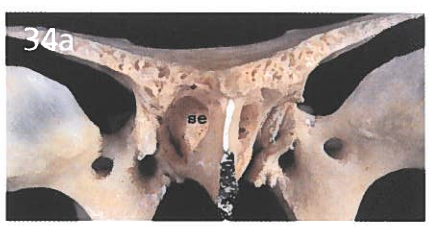
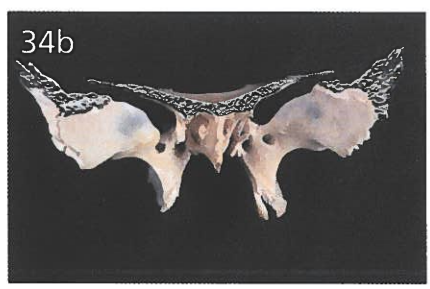
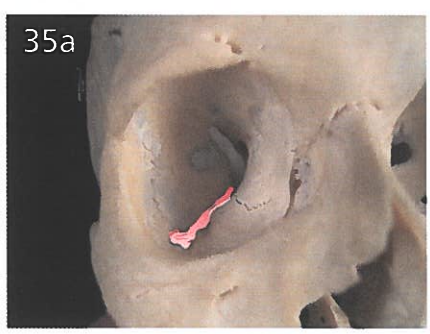


Figura 33b
Corte sagital con el receso esfenoetmoidal resaltado en rojo.







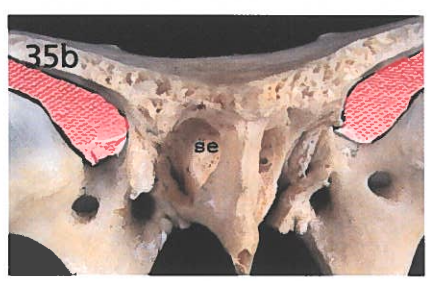


Figura 34a
Hueso esfenoidal. Visión anterior con la cresta esfenoidal (en blanco) para su articulación con la lámina perpendicular del etmoides, y el pico esfenoidal (en gris) para la articulación con el hueso vómer.

Figura 34b
Hueso esfenoidal. Visión anterior resaltando las zonas de articulación con el hueso frontal.

Figura 35a
Fisura orbitaria inferior.

Figura 35b
Hendidura esfenoidal, entre las alas menores y mayores del hueso esfenoides.

Figura 36a
Hueso esfenoides, visión anterior.

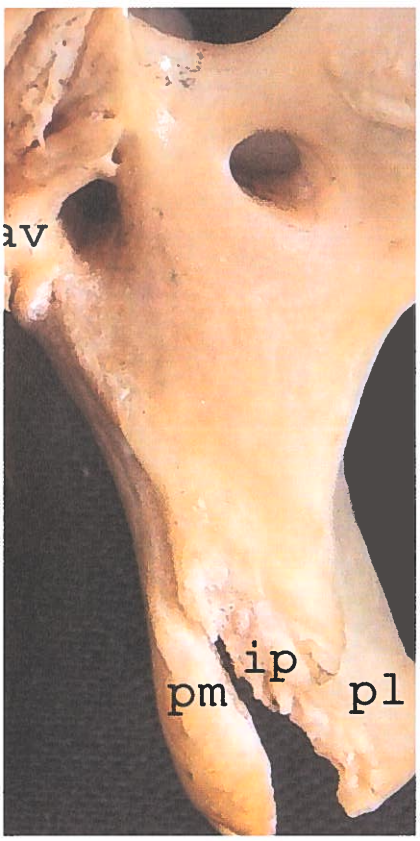


Figura 36b
Detalle de la figura 36a: apófisis pterigoides izquierda, con su Proceso Lateral (pl), Proceso Medial (pm) y la incisura pterigoidea que aloja la apófisis piramidal del hueso palatino.

y la rama orbitaria de la arteria meníngea media (figura 35b). El ala menor (*ala minor*) se articula con el hueso frontal, cerrando, en su porción posterior, la escotadura etmoidal que da cobijo a la lámina cribosa del hueso etmoidal (figura 34b).

Las apófisis pterigoideas del esfenoides (*processus pterygoideus*) tienen una ala lateral (*lamina lateralis*) y otra medial (*lamina medialis*), y entre ambas existe una escotadura (*incisura pterygoidea*) que da cobijo a la apófisis piramidal del hueso palatino (figuras 36a y 36b). En este espacio tridimensional se sitúa la fosa pterigomaxilar, cuya pared anterior está formada por la pared posterior del seno maxilar, y que aloja al ganglio pterigopalatino y a la arteria y vena maxilar con todas sus ramas. La lámina medial se articula con la apófisis esfenoidal de la rama ascendente del hueso palatino en un surco situado en la unión entre la apófisis pterigoidea y el cuerpo del esfenoides, y deja una escotadura para el paso de la arteria y nervio esfenopalatinos hacia la fosa nasal. En el extremo medial de este surco destacan unas crestas óseas que se articulan con las alas del vómer (*processus vaginalis*).

VÓMER *(VOMER)*

Este hueso impar forma parte del tabique nasal. En su parte posterosuperior presenta un surco, que se articula con el pico del esfenoides y dos pequeñas alas que se articulan con las apófisis vaginales del esfenoides y el hueso palatino. El borde anterior se articula con la lámina perpendicular del etmoides y con el cartílago septal, y su borde inferior con la cresta maxilar y nasal, que resulta de las uniones de las láminas horizontales de los huesos maxilares y palatinos, respectivamente (figuras 37a y 37b).

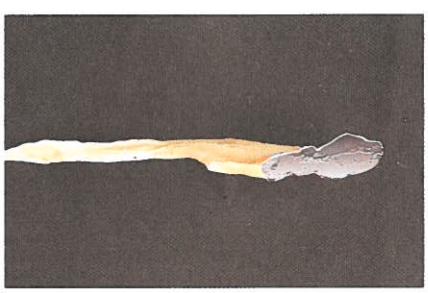


Figura 37a
Hueso vómer. Visión superior. Se resalta el surco que se articula con el pico esfenoidal y las alas que se articulan con las apófisis vaginales del hueso esfenoides.

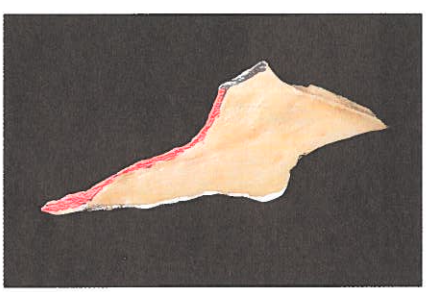


Figura 37b
Hueso vómer. Visión lateral. Articulación con el hueso esfenoides (en gris claro), con la lámina perpendicular del etmoides (gris plateado), con el cartílago cuadrangular (en rojo) y con la cresta maxilar y palatina (en blanco).

EPÍLOGO

El rompecabezas que supone cada una de las piezas estudiadas constituye, una vez articulado, la compleja anatomía de las fosas nasales y los senos paranasales (figuras 38a y 38b). En este capítulo se ha pretendido, mediante la "desconstrucción" del conjunto en cada una de sus partes, dar una visión detallada de cada uno de los elementos para conseguir, al final, tener una mejor comprensión del conjunto, con sus relaciones, puntos de referencia, y poder obtener, mentalmente, una visión tridimensional de una anatomía que, dependiendo del instrumento que utilicemos para explorarla (endoscopio, microscopio...), puede parecernos distinta aun cuando, como tal anatomía, no ha experimentado variaciones significativas en el curso de los últimos siglos.

Figura 38a
Visión anterior de las fosas nasales.

Figura 38b
Visión posterior de las fosas nasales y paladar.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Feneis H, Dauber W, Spitzer G.** Nomenclatura anatómica ilustrada. 4ª edición. Barcelona, Masson 2000.
2. **Stammberger HR, Kennedy DW et al.** Paranasal sinuses: anatomic terminology and nomenclature. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995;(Suppl 167)104:7-16.
3. **Klossek JM, Serrano E, Desmons C, Percodani J.** Anatomie des cavités nasosinusiennes. Encycl Méd Chir Oto-rhinolaryngologie 1997;20-265-A-10.
4. **Stammberger H.** Functional Endoscopic Sinus Surgery. Philadelphia. B.C. Decker. 1991.
5. **Kim SS, Lee JG et al.** Computed tomographic and anatomical analysis of the basal lamella in the ethmoid sinus. Laryngoscope 2001;111:424-9.
6. **Agrifolio A, Terrier G, Duvoisin B.** Étude anatomique de l'ethmoïde anterieur. Ann Otolaryngol 1990;107:249-58.
7. **Lang J.** Bases anatómicas de las fosas nasales y de los senos paranasales. Bases antómicas microscópicas. En: Bernal M, Massegur H, Ademà JM, Sprekelsen C, Moina M, Fabra JM (editores). Cirugía endoscópica nasosinusal. Básica y avanzada. Girona. Alzamora. 2001;17-57.
8. **Keros P.** Uber die praktische Bedeutung der Niveauunterschiede der Lamina cribosa des Ethmoids. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) 1965;41:808-13.
9. **Kim KS, Kim HU, Chung IH et al.** Surgical anatomy of the nasofrontal duct: Anatomical and computed tomographic analysis. Laryngoscope 2001;111:603-8.
10. **Yoon JH, Kim KS et al.** Fontanelle and uncinate process in the lateral wall of the human nasal cavity. Laryngoscope 2000;110:281-5.

CAPÍTULO 2

Embriología y desarrollo de la nariz y los senos paranasales

Joan Vilas, Josep Maria Domènech

Los fundamentos de la embriología nasal descriptiva se establecieron en las postrimerías del siglo diecinueve e inicios del siglo veinte; posteriormente han contribuido a ellos aportaciones aisladas.[1-5] Más recientemente, se han revisado algunos de los aspectos anatómicos y terminológicos,[6-8] se han producido aportaciones en el desarrollo durante el periodo fetal[9,10] y se ha sistematizado el desarrollo de esta región por estadios embrionarios.[11,12] En las últimas décadas, las técnicas de diagnóstico por la imagen (TAC y RMN)[13-16] se han sumado a los estudios morfológicos anatómicos convencionales[17] en el estudio del desarrollo durante la infancia. Más recientemente, los progresos en embriología experimental han permitido mejorar los conocimientos en las etapas precoces del desarrollo, así como de los mecanismos moleculares y genéticos de la morfogénesis craneofacial.

La nariz y los senos paranasales se originan a partir del ectodermo de la placoda nasal y del neuroectodermo procedente de la cresta neural prosencefálica, y su prolongado desarrollo alcanza, cuanto menos, hasta el final de la adolescencia, cuando se completa el desarrollo craneal. En la presente revisión se presenta la secuencia de este desarrollo, en particular de la pared lateral y sus estructuras, desde la descripción en el periodo embrionario, prosiguiendo por el periodo fetal y la infancia.

PERIODO EMBRIONARIO

La primera estructura propiamente nasal es la placoda nasal u olfatoria, que es un engrosamiento ectodérmico a nivel rostrolateral de la región cefálica del embrión.[18] Ha podido determinarse que los tejidos que la conforman proceden de la zona distal anterolateral de la gástrula,[19] posteriormente localizados en áreas específicas de la cresta neural y del neuroectodermo prosencefálico que conformarán el ectomesénquima de la región nasal.[20]

El desarrollo durante la etapa embrionaria se ha dividido en dos periodos: el más precoz, que engloba desde la aparición de la placoda, siguiendo por la invaginación del saco nasal, hasta la aparición de la fosa nasal primitiva con la disgregación de la membrana coanal, y el más avanzado, de conformación de la fosa nasal secundaria, que llega hasta el final del periodo embrionario con el cierre palatino y unión palatoseptal. Estos apartados se corresponden con los estadios embrionarios del 13 al 18 y del 19 al 23, respectivamente.

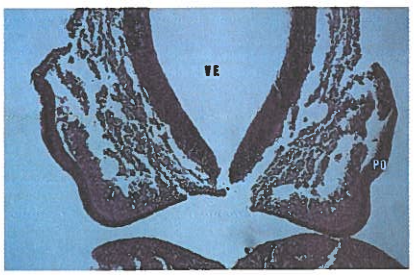


Figura 1
Corte transversal del embrión PLA14, 8 mm, estadio 15 (colección Bellaterra, Prof. Domènech Mateu). Placoda nasal.
VE: Vesícula Encefálica.
PO: Placoda Olfatoria.

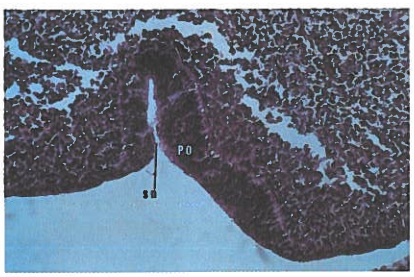


Figura 2
Corte transversal del embrión HB8, 8 mm, estadio 15 (colección Bellaterra, Prof. Domènech Mateu).
Saco nasal.
Sn: Saco nasal.
PO: Placoda Olfatoria.

PLACODA NASAL, SACO NASAL Y FOSA NASAL PRIMITIVA

La placoda nasal se observa inicialmente entre los estadios 11-13 (4-6 mm, 28 días). Está constituida por un engrosamiento del neuroectodérmico en la región rostrolateral de la porción cefálica del embrión, que mide aproximadamente 350-400 micras de longitud, 200-300 micras de amplitud y 40-45 micras de grosor. En el estadio 14 (7 mm, 30 días) muestra dos concavidades que se corresponderán posteriormente a las regiones olfatoria y vomeronasal, respectivamente (figura 1). En el estadio 15 (8 mm, 33 días) se aprecia una invaginación que constituye el esbozo de la fosa nasal primitiva, también llamado saco nasal (figura 2).

El saco nasal (*blind sac, Hinteren Blindsack*) se configura inicialmente como un fondo de saco estrecho de unas 100 micras de profundidad, en la parte rostrolateral de la placoda. En el estadio 16 (10 mm, 37 días) se inicia la configuración de la fosa nasal primitiva al formarse los procesos nasofaciales. Se observa como una área triangular entre los procesos nasales medial (interno) y lateral (externo) y el proceso maxilar (figura 3). En su interior, destacan dos regiones sensoriales diferenciadas: la olfatoria y la vomeronasal. En el estadio 17 (12 mm, 41 días) se produce la fusión entre los procesos, en dirección dorsoventral (figura 4), no quedando ya en el estadio 18 (15 mm, 44 días) vestigios de sus límites, a excepción de la región mesenquimatosa central que conformará el tabique nasal y que mantiene un área bifurcada en su parte caudal. La fosa nasal adquiere una forma horizontalizada y, en su parte rostral, un grueso epitelio olfatorio con múltiples fibras nerviosas que se dirigen hacia las vesículas encefálicas en la región que se constituirá el bulbo olfatorio (figura 4). En su porción mediocaudal presenta una depresión con estructuras nerviosas profusas, vestigio del órgano vomeronasal (figura 4). En la parte laterocaudal

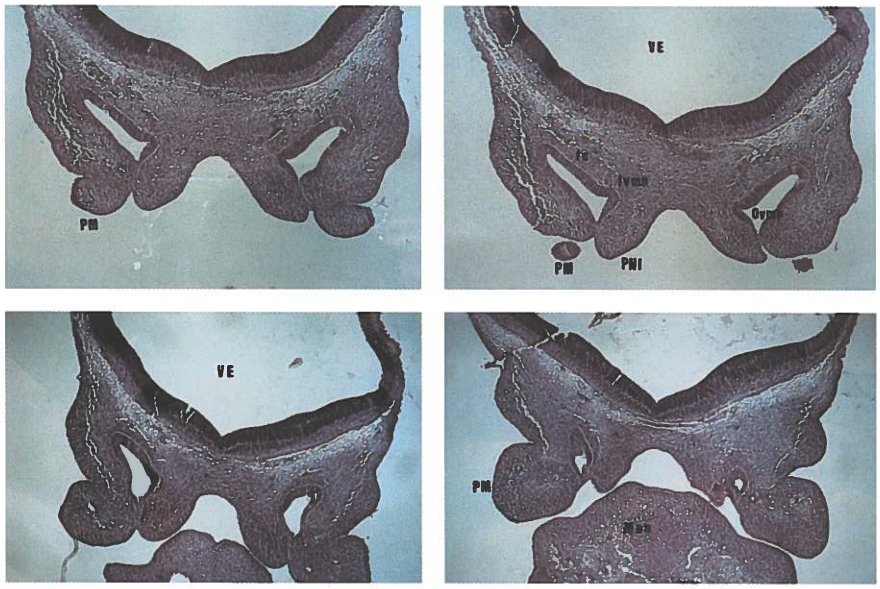


Figura 3
Cortes transversales del embrión DU10, 10 mm, estadio 16 (colección Bellaterra, Prof. Domènech Mateu).
Fosa nasal primitiva.
Fo: Fibras olfatorias.
fvmn: Fibras vomeronasales.
ovmn: Órgano vomeronasal.
PM: Proceso Maxilar.
PNI: Proceso Nasal Interno.
Man: Mandíbula.

se observa una formación redondeada, esbozo del cornete inferior (figura 4). En la zona más distal, se observa una membrana de una sola capa celular: la membrana coanal (figura 5).

Figura 4
Cortes transversales del embrión DU11, 12,5 mm, estadio 17 (colección Bellaterra, Prof. Domènech Mateu).
Fosa nasal primitiva.
BO: Bulbo Olfatorio.
fo: Fibras olfatorias.
fvmn: Fibras vomeronasales.
S: Septum.
cps: Cartílagos paraseptales.
clcr: Conducto lacrimonasal.
Man: Mandíbula.

DE FOSA NASAL PRIMITIVA A FOSA NASAL SECUNDARIA

La ruptura de la membrana coanal en el estadio 18 constituye el primer paso en la conformación de la fosa nasal como un conducto, ya que previamente es tan sólo un fondo de saco situado rostralmente en la cavidad oral. Asimismo, el desarrollo en sentido rostral de las estructuras de la pared lateral y del mesénquima septal, junto con el adelgazamiento de la separación de la fosa con las estructuras encefálicas, confiere a las fosas nasales una mayor dimensión vertical (figura 6). También es en este estadio donde las estructuras nerviosas olfatorias y vomeronasales alcanzan su máxima expresión, que destaca proporcionalmente en relación al resto de las estructuras (figura 6).

En la parte más posterior de la fosa nasal se aprecia un fondo de saco dorsorrostral en el estadio 19 (18 mm, 48 días), que ulteriormente constituirá el receso esfenoidal. En el extremo más anterior, se produce una acumulación de células epiteliales que llegan a formar un tapón vestibular en el estadio 20 (21 mm, 51 días), que se disgregará entre las semanas 11 y 15 del periodo fetal.

El paladar secundario, que constituye el suelo de la fosa nasal secundaria, se configura a partir de las crestas palatinas, cuyos esbozos se observan ya en el estadio 17. Sin embargo, su mayor crecimiento se produce en los estadios 20 y 21 (24 mm, 54 días) (figura 7), aunque inicialmente éste se produce en dirección vertical y sentido caudal, estando ambas crestas separa-

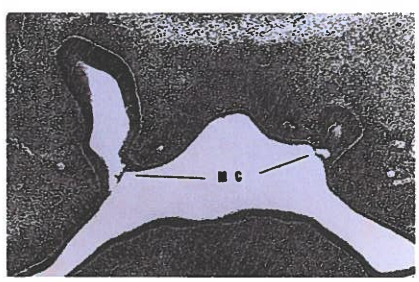


Figura 5
Corte transversal del embrión DU11, 12,5 mm, estadio 17 (colección Bellaterra, Prof. Domènech Mateu). Corte asimétrico a nivel de la parte posterior de la fosa nasal primitiva a nivel de la Membrana Coanal (MC).

Figura 6
Cortes transversales del embrión FU20, 16 mm, estadio 18 (colección Bellaterra, Prof. Domènech Mateu).
Verticalización de la fosa nasal.
Nea: Nervio etmoidal anterior.
NL: Cápsula Nasal Lateral.
ovmn: Órgano vomeronasal.
COI: Cornete Inferior.
cps: Cartílagos paraseptales.
S: Septum.
fvmn: Fibras vomeronasales.
CP: Cresta Palatina.
fns: Fosa nasal secundaria.

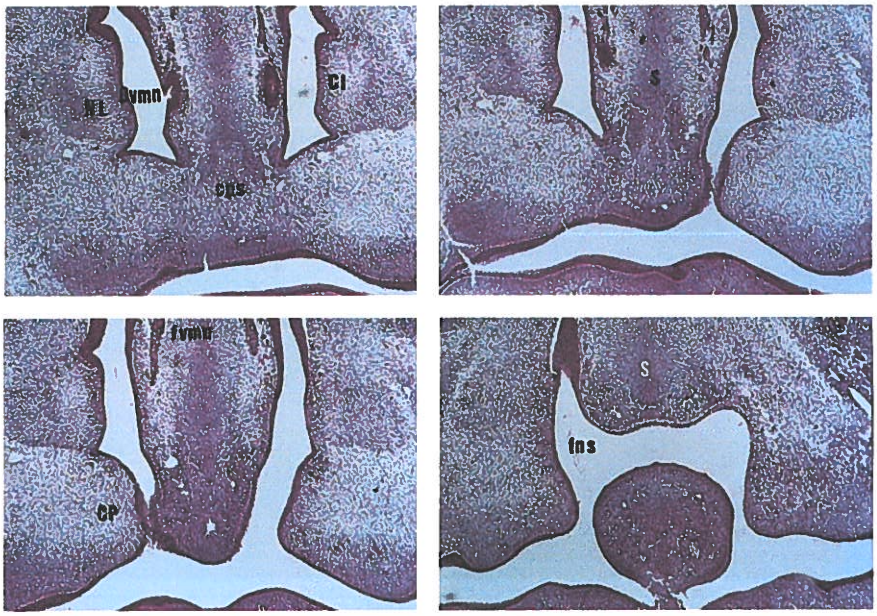
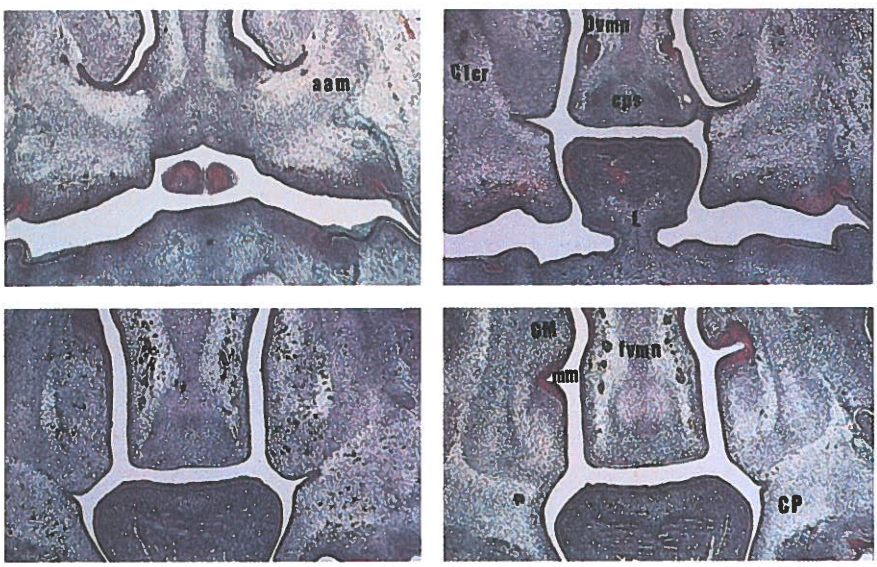


Figura 7
Cortes transversales del embrión VAL1, 21 mm, estadio 20 (colección Bellaterra, Prof. Domènech Mateu).
CN: Cápsula Nasal.
aam: Apófisis ascendente del maxilar.
of: Hueso frontal.
ovmn: Órgano vomeronasal.
cps: Cartílagos paraseptales.
L: Lengua.
S: Septum.
fo: Fibras olfatorias.
CM: Cornete Medio.
mm: Meato medio.
fvmn: Fibras vomeronasales.
Cmeck: Cartílago de Meckel.
CP: Cresta Palatina.



das por una desarrollada lengua, hasta que en el estadio 22 (26 mm, 54 días) (figura 8) se produce su horizontalización y en el 23 (30 mm, 57 días), la fusión entre ambas crestas, con la porción caudal del proceso nasoseptal.

En la pared lateral, el cornete inferior está perfectamente definido en el estadio 18, acaparando prácticamente las dos terceras partes de la misma (figura 6). En el estadio sucesivo se observa una pequeña convexidad rostral respecto a ella, que es el esbozo del cornete medio, más claramente reconocible en el

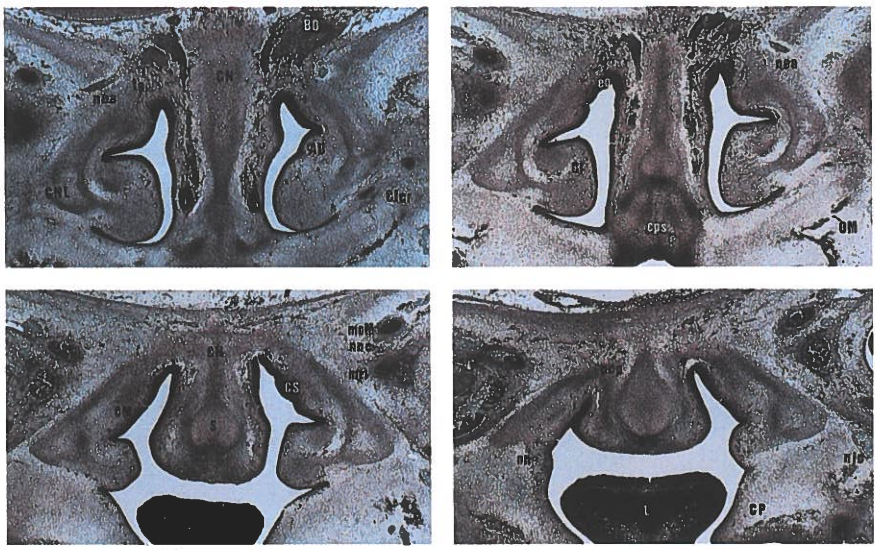


Figura 8
Cortes transversales del embrión DF4, 26 mm, estadio 22 (colección Bellaterra, Prof. Domènech Mateu).
BO: Bulbo Olfatorio.
CN: Cápsula Nasal.
fo: Fibras olfatorias.
nea: Nervio etmoidal anterior.
CNL: Cápsula Nasal Lateral.
AU: Apófisis Unciforme.
Clcr: Conducto lacrimonasal.
eo: Epitelio olfatorio.
CI: Cornete Inferior.
cps: Cartílagos paraseptales.
nea: Nervio etmoidal anterior.
OM: Hueso Maxilar.
CM: Cornete Medio.
CS: Cornete Superior.
S: Septum.
moM: Músculo oblicuo Mayor.
nnc: Nervio nasociliar.
mri: Músculo recto interno.
pcp: *Processus cupularis* de la cápsula nasal.
nn: Nervio nasal.
nio: Nervio infraorbitario.
CP: Cresta Palatina.
L: Lengua.

estadio 20 (figura 7). La apófisis unciforme se esboza en el estadio 21, siendo más definida en el 22 (figura 8). El cornete superior es mínimo en el estadio 22 (figura 8) y aún rudimentario en el 23 (figura 9). El meato medio se muestra como una mínima depresión entre el cornete inferior y medio en el estadio 20, que tiene tendencia a crecer tanto en sentido ventrocaudal como rostrodorsal (figura 7). La presencia de la apófisis unciforme en el estadio 22 podría determinarse como el inicio en la delimitación del seno maxilar (figura 8).

El desarrollo del esqueleto nasal en este periodo se fundamenta en la aparición y desarrollo de la cápsula nasal (figuras 10 y 11) y los inicios de osificación. En el estadio 17 se observa una condensación mesenquimatosa (trabécula) correspondiente a la zona central de unión de la fusión de los procesos nasales in-

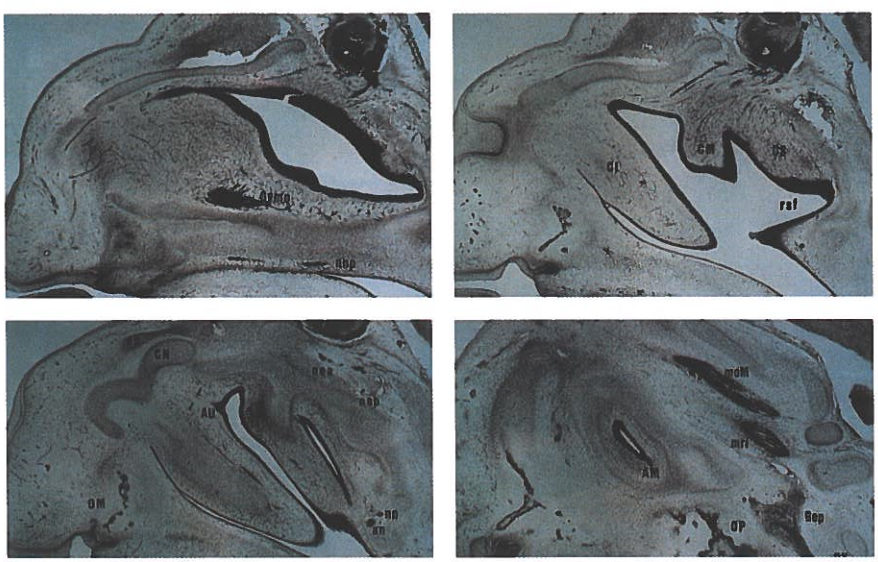


Figura 9
Cortes transversales del embrión SAM, 30 mm, estadio 23 (colección Bellaterra, Prof. Domènech Mateu).
Condrocráneo.
NO: Nervio Óptico.
nm: Nervio maxilar.
nv: Nervio vidiano.
npsM: Nervio petroso superficial Mayor.
nppM: Nervio petroso profundo Mayor.
ac: Arteria carótida.
TE: Trompa de Eustaquio.
CO: Cóclea.
PB: Placa Basicraneal.
ns: Nervio esfenoidal.

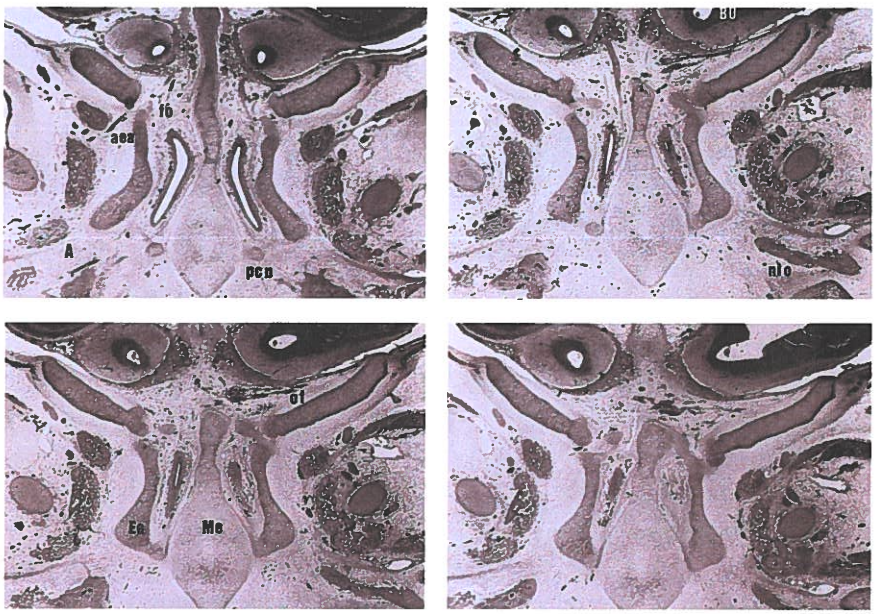


Figura 10
Cortes sagitales del embrión BI8, 30 mm, estadio 23 (colección Bellaterra, Prof. Domènech Mateu).
Progresión de medial a lateral.
Ovmn: Órgano vomeronasal.
nnp: Nervio nasopalatino.
CI: Cornete Inferior.
CM: Cornete Medio.
CS: Cornete Superior.
rsf: Receso esfenoidal.
on: Hueso nasal.
OM: Hueso Maxilar.
AU: Apófisis Unciforme.
nea: Nervio etmoidal anterior.
nep: Nervio etmoidal posterior.
nn: Nervio nasal; arteria nasal.
AM: Seno Maxilar.
moM: Músculo oblicuo Mayor.
mri: Músculo recto interno.
OP: Hueso Palatino.
Gep: Ganglio esfenopalatino.
nv: Nervio vidiano.

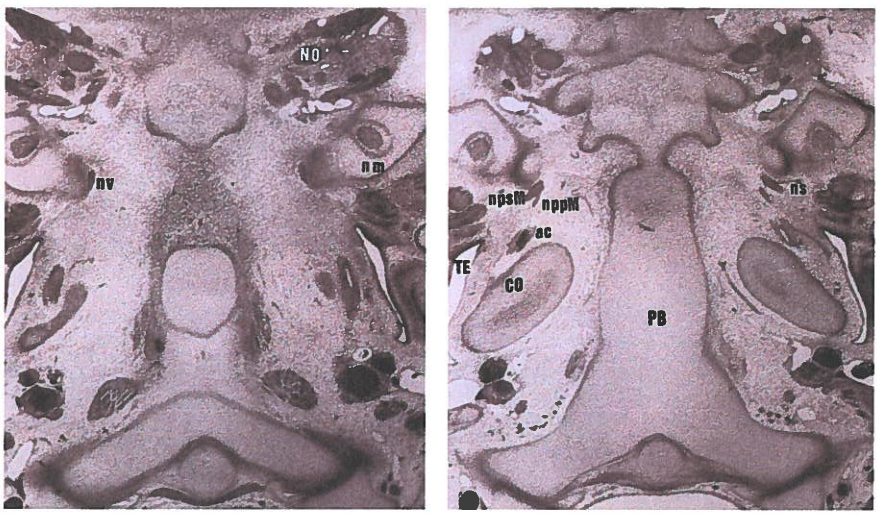


Figura 11
Cortes transversales del feto FRA13, 38 mm, 81/2 semanas (colección Bellaterra, Prof. Domènech Mateu).
Cápsula nasal.
Acg: Apófisis crista galli.
fo: Fibras olfatorias.
aea: Arteria etmoidal anterior.
A: Arteria esfenopalatina.
Gep: Ganglio esfenopalatino.
pacp: *Processus cupularis*.
BO: Bulbo Olfatorio.
nio: Nervio infraorbitario.
of: Hueso frontal.
Ee: Ectetmoides.
Me: Mesetmoides.
nv: Nervio vidiano.
nm: Nervio maxilar.
AP: Apófisis pterigoides.

ternos, algo bifurcada en su parte inferior y que corresponde al esbozo del tabique nasal (figura 4). A nivel lateral, la condensación mesenquimatosa es menos densa y algo más definida a nivel del relieve nasal, dando lugar al cornete inferior. Estas condensaciones se van delimitando y adquieren una estructura cartilaginosa en el estadio 20 (figura 7). La confluencia de estas porciones laterales con la central configura la estructura de la cápsula nasal, y la confluencia de las distintas condensaciones por debajo de las vesículas encefálicas configura la placa basicranial. El nexo de unión entre ambas estructuras es la estructura cartilaginosa etmoidal, con una porción central (mesetmoides), que se prolonga inferiormente por el *septum* y lateralmente (ectemoides) conflu-

yendo con las porciones laterales de la cápsula nasal. Alrededor de la cápsula nasal cartilaginosa se establecen precozmente diversos núcleos de osificación, de tal modo que en el estadio 20 se delimitan núcleos a nivel maxilar, palatino y frontal (figura 7). A finales del periodo embrionario se delimitan también áreas osificadas correspondientes a huesos propios nasales y apófisis pterigoidea esfenoidal (figura 9). La inervación nasal periférica está bien definida en el estadio 18, mientras que la parte sensorial prosigue su desarrollo. Así pues, el bulbo olfatorio y sus núcleos se individualizan en el estadio 19, están más definidos en el estadio 21 y están completamente estructurados en el estadio 23.[21]

PERIODO FETAL

El periodo fetal tiene como mayor relevancia, en cuanto al desarrollo de la pared lateral, la configuración de nuevas estructuras de relieve, como la bulla etmoidal y el cornete supremo, y la constante evaginación de sus entrantes, constituyendo los esbozos de todo el laberinto etmoidal. También destaca la progresiva osificación de las estructuras cartilaginosas de los cornetes y del etmoides en el contexto del condrocráneo.

Hasta 12 semanas

Los relieves de la bulla etmoidal y del cornete supremo se observan a partir de las 11 semanas y permiten, conjuntamente con los relieves ya existentes, definir aquellos recesos que darán lugar a las diferentes áreas etmoidales: el receso etmoidal anterior ventral, entre la apófisis unciforme y la bulla etmoidal, como precursor del etmoides más anterior (celdas unciformes, *agger nasi*) y de la zona frontal y prebullar; el receso etmoidal anterior dorsal, entre la bulla y la raíz del cornete medio, precursor de la parte posterior del etmoides anterior (celdas bullares y suprabullares); el receso etmoidal posterior ventral, entre la raíz del cornete medio y el cornete superior, precursor de la parte anterior del etmoides posterior (celdas retrobullares); y el receso etmoidal posterior dorsal o etmoidoesfenoidal, entre el cornete superior y el cornete supremo, precursor de las celdas más posteriores (celda etmoidoesfenoidal) (figuras 12 y 13). El receso esfenoidal se encuentra entre el cornete supremo y el *processus cupularis* del ectetmoides.

12-25 semanas

A las 14 semanas, la parte posterior de la fosa nasal está osificada, tanto en su porción medial, el vómer, que está totalmente osificado, hasta su unión con el rostrum esfenoidal, como lateralmente, la apófisis pterigoidea esfenoidal y el hueso palatino, tanto en su porción vertical como en su porción horizontal (figura 14). El seno maxilar invade propiamente el hueso maxilar (120 mm). La osificación del cornete inferior y de la cápsula nasal se inicia a las 18 semanas, alcanzando el seno maxilar los 3,5 mm. La osificación de los cornetes se inicia por la región de inserción del cornete inferior en primer lugar, y poco después

Figura 12
Cortes transversales del feto PLA7, 60 mm, 10 semanas y media (colección Bellaterra, Prof. Domènech Mateu). Región del meato medio.
Ol: Hueso lagrimal.
Icr: Conducto lacrimonasal.
AU: Apófisis Unciforme.
BE: Bulla Etmoidal.
AM: Seno Maxilar.
Sclr: Saco lacrimonasal.
on: Hueso nasal.
CI: Cornete Inferior.

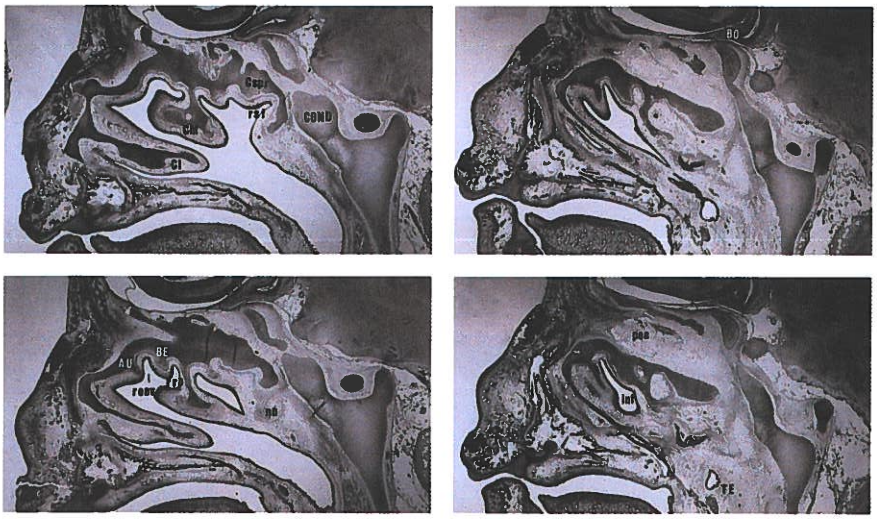


Figura 13
Cortes sagitales del feto DF3, 70 mm, 11 semanas (colección Bellaterra, Prof. Domènech Mateu).
Cspr: Cornete supremo.
CM: Cornete Medio.
CI: Cornete Inferior.
rsf: Receso esfenoidal.
COND: Condrocráneo.
AU: Apófisis Unciforme.
BE: Bulla Etmoidal.
reav: Receso etmoidal anterior ventral.
rrb: Receso retrobullar.
nn: Nervio nasal.
HC: Hemisferio Cerebral.
BO: Bulbo Olfatorio.
pea: Pedículo etmoidal anterior.
inf: Infundíbulo.
TE: Trompa de Eustaquio.

empieza su osificación el cornete medio desde la parte posterior y progresa ventralmente. La osificación del etmoides lateral es simultánea al fenómeno de la neumatización, que se produce primero en la región más anterior del etmoides. A las 22 semanas y media (210 mm), la parte central del etmoides lateral está parcialmente osificada a nivel de la lámina cribosa y la lámina perpendicular, así como la mitad posterior de los cornetes, quedando cartilaginosa la mitad anterior de la cápsula nasal y la zona más anterior de los cornetes. El seno maxilar alcanza los 7,5 mm. A las 25 semanas (263 mm), la pared lateral está completamente osificada, así como la totalidad de los cornetes,[5] aunque la mayor parte del etmoides central (mesetmoides) mantiene su estructura cartilaginosa hasta el nacimiento.[22] La neumatización progresiva del etmoides se ha

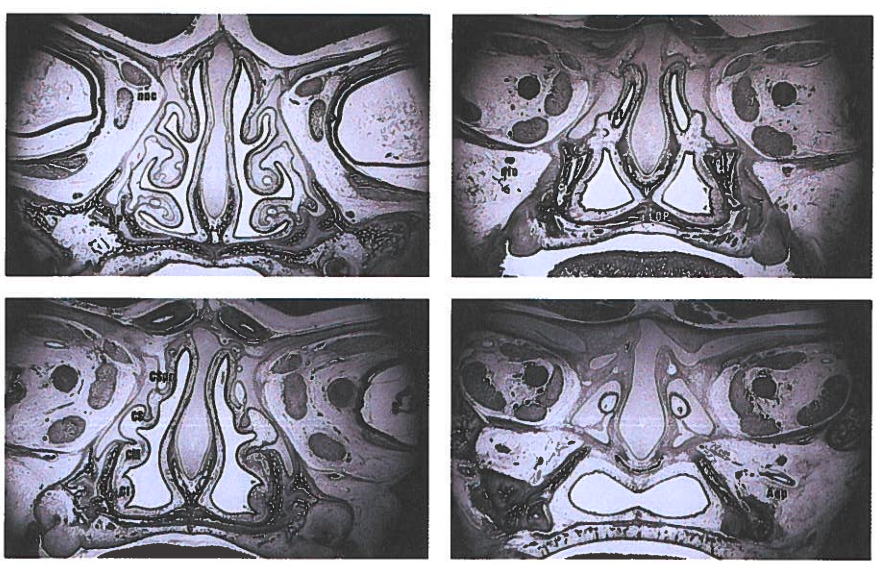


Figura 14
Cortes frontal-oblicuo del feto H108, 108 mm, 14 semanas y media (colección Bellaterra, Prof. Domènech Mateu).
Nnc: Nervio nasociliar.
OP: Hueso Palatino.
CSpr: Cornete Supremo.
CS: Cornete Superior.
CM: Cornete Medio.
CI: Cornete Inferior.
rsf: Receso esfenoidal.
nio: Nervio infraorbitario.
OP: Hueso Palatino.
Aep: Arteria esfenopalatina.

asociado a la constricción de las estructuras esqueléticas, junto a la evaginación del epitelio, que provoca la desintegración de la estructura cartilaginosa.[23] Además de la progresiva sustitución de cartílago por hueso, se produce un crecimiento de la fosa especialmente en el eje anteroposterior, que se ve reflejado en la longitud de los distintos cornetes (gráfico 1). Al nacimiento, las celdas etmoidales están ya completamente definidas.

PERIODO POSNATAL

Tras el nacimiento, destaca primero el desarrollo de los senos etmoidales y, en menor medida, del seno maxilar en los primeros años, iniciándose la neumatización del seno esfenoidal a partir de los dos años y del seno frontal alrededor de los cuatro. Posteriormente, su crecimiento se acompaña de una progresiva invasión en los huesos donde asientan, fenómeno que no sólo se produce durante la infancia y la adolescencia en diferentes grados, sino que también se modifican, aunque en menor medida, durante la vida adulta.

En la tabla 1 se exponen algunas de las medidas que varios autores han observado en los distintos senos durante la infancia. Se ha llegado a establecer la distinta relación proporcional de los senos etmoidales y maxilar en niños 2:1 respecto a los adultos 4:5.[17] Asimismo, se han observado las diferencias sexuales en el desarrollo, más precoces en las mujeres, y también las diferencias en el desarrollo de ambos lados, que no progresan simultáneamente y que pueden alcanzar proporciones distintas (seno frontal izquierdo habitualmente mayor).[16] A continuación, se examina por separado el desarrollo de los senos etmoidales, maxilar, frontal y esfenoidal separadamente.

Gráfico 1. Longitud de los cornetes en fetos (modificado de Arreondo et al.)

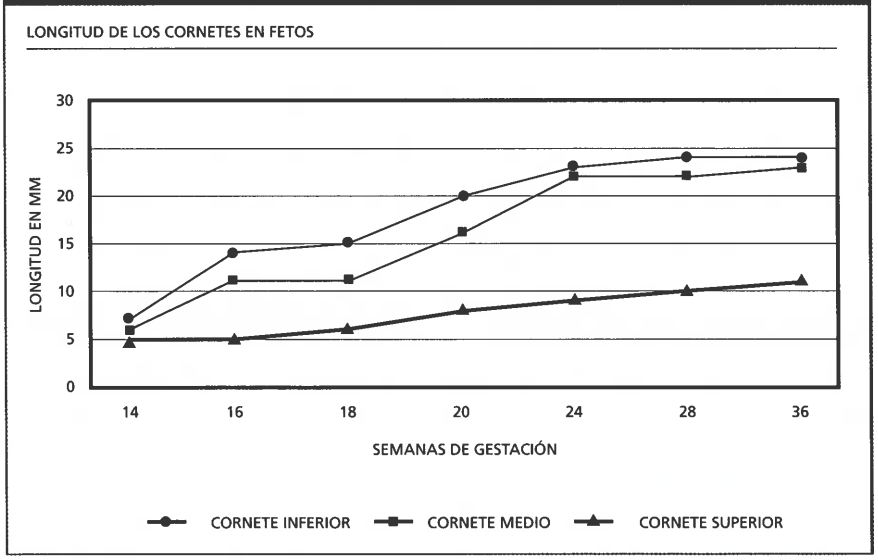


Tabla 1. Dimensiones de los senos paranasales por edades y autores

		PROFUNDIDAD (milímetros)			ALTURA (milímetros)			ANCHURA (milímetros)		
		Onodi[28]	Wolf[17]	Weiglein[29]	Onodi[28]	Wolf[17]	Weiglein[29]	Onodi[28]	Wolf[17]	Weiglein[29]
ETMOIDES	R. NACIDO	3,5-10	8-12	8-12	5,5-8	1-5	5-7	2,5-5	1-3	2-3
	1 AÑO	3-19			3-16			2,5-14		
	1-4 AÑOS	6,5-19	14-21		7-21	8-16		6-17	5-11	
	4 AÑOS			12-21			11-12			3-6
	4-8 AÑOS	16-23	18-24		14-22	10-15		17	9-13	
	8 AÑOS			18-24			14-16			4-10
	12 AÑOS			24-30			15-20			8-10
MAXILAR	R. NACIDO	2	10	8-13	4	4	3-4	3	3	3-5
	1 AÑO	5-19			3-9			2,5-8		
	1-4 AÑOS	26	22-30		13	12-18		12	11-19	
	4 AÑOS			21-30			12-8			10-18
	4-8 AÑOS	38	34-38		33	22-28		20	20-29	
	8 AÑOS			34-38			22-26			18-24
	12 AÑOS			35-40			22-28			20-29
ESFENOIDAL	1-4 AÑOS	3,5-5	4-6		4,5-6	3-5		7	6-8	
	4 AÑOS			4-6			3-5			6-8
	4-8 AÑOS	12-13	11-14		8-12	7-11		11	9-11	
	8 AÑOS			11-14			7-11			9-11
	12 AÑOS			12-20			9-16			10-18
FRONTAL	1-4 AÑOS	6,5	4-8		6	6-9		5	4-7	
	4 AÑOS			7-13			4-9			4-10
	4-8 AÑOS	4-11	6-10		14-17	15-16		7-9	8-10	
	8 AÑOS			5-25			10-15			8-19
	12 AÑOS			13-21			12-26			15-22

SENOS ETMOIDALES

Las celdas etmoidales están bien desarrolladas en el recién nacido y se expanden rápidamente en pocos años, a expensas del tejido conectivo. Se ha descrito típicamente que son los senos que se desarrollan más precozmente y, asimismo, que finalizan su desarrollo antes que el resto de los senos, alrededor de los 12 años.[13] En la tabla 2 se reflejan las dimensiones de etmoides anterior y posterior por edades, según reflejó Onodi.[28]

Tabla 2. Dimensiones del etmoides anterior y posterior durante la infancia (según Onodi[28])

	EDAD	PROFUNDIDAD	ALTURA	ANCHURA
ETMOIDES ANTERIOR	R. NACIDO	1-5 mm	1-3 mm	1-3 mm
	1 AÑO	1-9 mm	1-8 mm	1-6 mm
	1-4 AÑOS	3-8 mm	3,5-11 mm	3-6 mm
	4-8 AÑOS	5-6 mm	8-13 mm	7 mm
ETMOIDES POSTERIOR	R. NACIDO	2,5-5 mm	4,5-5 mm	1,5-2 mm
	1 AÑO	2-10 mm	2-8 mm	1,5-8 mm
	1-4 AÑOS	3,5-11 mm	3,5-10 mm	3-11 mm
	4-8 AÑOS	11-17 mm	6-9 mm	10 mm

En el neonato ocupan un volumen de 8 a 12 mm de largo por 1 a 5 mm de alto y 1 a 3 mm de ancho, y la pared lateral suele mantener la presencia del cornete supremo (88% de casos).[17]

Entre 1 y 4 años, su expansión es multidireccional,[17] destacando su crecimiento en el eje vertical entre los tres meses y los 3 años,[13] en el eje anteroposterior entre los 3 y los 8 años,[13] y en sentido lateral entre los 2 y 6 años.[15] El periodo de mayor desarrollo en este intervalo se produce antes de los 2 años,[15] seguido de una fase de crecimiento más lento. A los 4 años alcanza unas dimensiones globales de 12 a 21 mm de largo por 8 a 16 mm de alto y 5 a 11 mm de ancho, siendo ya mucho más rara la presencia del cornete supremo.[17]

El desarrollo es mayor en la parte anterior en el primer periodo y más tarde la neumatización progresa dorsalmente. A los 8 años ha aumentado predominantemente su eje anteroposterior, alcanzando un volumen de 18 a 24 mm de largo por 10 a 15 mm de alto y 9 a 13 mm de ancho.[17] Las fases finales de neumatización producen unas paredes mediales y laterales convexas, con una celdas etmoidales posteriores de mayor tamaño y menor número que las anteriores.[24] A los 12 años, prácticamente la neumatización etmoidal ha quedado totalmente establecida, habiendo alcanzado las proporciones del adulto.[17,13] Concretando, su desarrollo en anchura es dos años más precoz en las mujeres.[16]

SENO MAXILAR

Al nacer ocupa un volumen ovalado, a veces algo piramidal, con unas medidas de 10 mm de largo por 4 mm de alto y 3 mm de ancho.[17] Su crecimien-

to en sentido lateral es mayor entre el primer y octavo año, mientras que en el eje vertical se sitúa entre los tres meses y los cinco años.[13] Valorando el área visible en radiografías en proyección anteroposterior, se han establecido dos fases de rápido crecimiento: una desde el nacimiento a los dos años y medio, y otra entre los 7 y los 10 años.[25]

A los 4 años se ha producido una considerable progresión en su neumatización, alcanzando lateralmente el nervio infraorbitario e inferiormente la inserción del cornete inferior, destacando en su crecimiento anteroposterior. Los gérmenes dentarios ocupan una gran parte del hueso maxilar. A esta edad, alcanza unas dimensiones de 22 a 30 mm de longitud, una altura de 12 a 18 mm y una anchura de 11 a 19 mm.[17]

A los 8 años ocupa un volumen tetraédrico con vértice en la zona del *ostium*. Su longitud es de 34 a 38 mm, su altura de 22 a 26 mm y su anchura de 18 a 24 mm.[17] De los 8 a los 12 años, el hueso maxilar modifica notablemente su estructura tras la erupción de la segunda dentición.[17] A los 12 años, su cara inferior ha alcanzado el nivel del suelo de la nariz: lateralmente, se ha expandido hacia los molares y el receso zigomático, y medialmente hacia el conducto nasolagrimal.[17]

La distancia entre la espina nasal y el *ostium* aumenta linealmente durante el desarrollo, excepto en la adolescencia, de los 14 a los 16 años, cuando se produce su mayor crecimiento, dato que coincide con la distancia espinaetmoides posterior y espinaesfenoides,[15] y que se corresponde con el desarrollo ventrodorsal y craneocaudal del conjunto de las fosas nasales en esta fase del desarrollo. El desarrollo suele ser asimétrico, siendo frecuentemente más avanzado en el lado derecho hasta los 10 años.[25]

SENO FRONTAL

Existe un acuerdo generalizado de que al nacimiento no existe el seno frontal como tal y no suele identificarse antes de los 3 años, cuando se inicia la progresiva neumatización entre las tablas interna y externa del seno frontal.[25]

Valorando la neumatización que supera la línea tangencial a los arcos supraciliares, se ha establecido que, de los 4 a los 6 años, uno de cada tres niños presenta un seno frontal bien desarrollado y dos de cada tres posee un seno frontal grande entre los 6 y los 9 años.[25] A los 9 años está presente en la mayoría de los casos.[25] El máximo desarrollo de este seno se produce entre los 4 y los 8 años,[17] si bien también se ha situado en el periodo entre el primer y quinto año,[13] diferencias posiblemente atribuidas al método de valoración.

No se ha establecido el plazo en el que se completa el desarrollo, aunque éste suele detenerse hacia los 14 años en las mujeres y los 16 en los hombres. Se ha observado un reducido crecimiento (inferior a 3 mm) en 7 de 28 casos que se controlaron hasta los 24 años.[26]

SENO ESFENOIDAL

En el recién nacido, el seno esfenoidal está únicamente formado por un fondo de saco cuyo *ostium* posee un diámetro de 0,5 mm y que no ha penetrado en la estructura del esfenoides. Éste presenta dos núcleos de osificación: anterior y posterior.[17] Al nacer, el hueso esfenoides contiene médula ósea eritropoyética (roja) hasta los cuatro meses,[27] cuando se inicia su transformación en médula ósea amarilla (más grasa), proceso que se inicia primero en la región preesfenoidal y que posteriormente avanza dorsalmente hacia la placa basiesfenoidal. Estos cambios son previos al inicio de la neumatización y no deben confundirse con hemorragias, líquido proteináceo o con un quiste dermoide.[24]

El inicio de la neumatización se produce alrededor de los dos años, pudiendo considerarse poco significativa antes de este plazo.[15] Mediante RMN se ha detectado neumatización en la parte más anterior en el 12% de casos entre los 13 y los 15 meses; en el 25% entre los 22 y 24 meses; en el 60% entre los 31 y 36 meses; en el 85% entre los 43 y 48 meses;[27] en el 95% a los 7 años; y en todos a partir de los 10 años. La neumatización progresa en sentido ventrodorsal, debutando en la coana en la parte anterior y basal, para progresar hacia la porción occipitoesfenoidal.[27] Su desarrollo se ha estimado lento y con progresión lineal durante el crecimiento,[15] aunque se ha destacado el periodo hasta los 5 años,[13] o entre los 5 y 7 años, especialmente en el eje anteroposterior.[13] En la tabla 3 se muestran las dimensiones por edades reflejadas en una reciente publicación.[27]

A los 4 años forma una cavidad de 4 a 6 mm de largo por 3 a 5 mm de alto y 6 a 8 mm de ancho.[17] A los 8 años alcanza de 11 a 14 mm de largo por 7 a 11 mm de alto y 9 a 11 mm de ancho.[17] Posteriormente, a los 12 años, su desarrollo continúa[13] y en el 50% de los casos alcanza el desarrollo de adulto a los 15 años,[25] aunque sigue creciendo hasta los 30 años en algunos casos.[25] En los hombres, su tamaño es significativamente mayor (25%).

En relación a otras estructuras craneales, se ha establecido que al sexto año ha alcanzado la fosa hipofisaria; a los 10, la silla turca en su parte ventral; y en su zona dorsal a los quince años.[25] La presencia de septo intersinusal se ha observado en el 22% a los 31-36 meses y hasta en el 77% a los 7 años.[27] La apófisis pterigoidea llega a neumatizarse entre el 25-40% de los adultos y la apófisis clinoides en el 13%.[24]

Tabla 3. Dimensiones medianas del seno esfenoidal en la infancia (según Szolar et al.[27])

EDAD	PROFUNDIDAD MM	ALTURA MM	ANCHURA MM
1-2 años	6,2	6	7,4
2-3 años	8,6	8,1	10,8
3-4 años	11,3	12,5	15,3
4-5 años	14,8	14	17,2
5-6 años	17	14,6	18,9
6-7 años	17,1	13,3	17,8
7-8 años	17,4	16,2	20,9
8-9 años	17,8	17,1	22,8
9-10 años	18,6	18,2	23,6
10-11 años	19	17,7	23,1
11-12 años	20,3	19,3	23,5
12-13 años	21,8	21,5	25,4
13-14 años	22,1	20,6	26,5

RESUMEN

Las fosas nasales se configuran a partir de la placoda nasal. Primero, invaginándose a partir de un minúsculo saco nasal, para progresar con la fosa nasal primitiva y, posteriormente, la fosa nasal secundaria. Al finalizar el periodo embrionario, se encuentran definidos los principales relieves de la pared lateral: cornete inferior, cornete medio, cornete superior y apófisis unciforme, mostrando el receso del meato medio que conformará el seno maxilar. La estructura cartilaginosa de la cápsula nasal está constituida en continuidad al condrocráneo, con múltiples núcleos de osificación activos en sus inmediaciones: frontal, maxilar, nasal, palatino y pterigoideo (figura 9). La inervación está establecida desde el estadio 18, aunque los núcleos y vías olfatorias prosiguen su desarrollo hasta el estadio 23.

Durante el periodo fetal destaca el desarrollo etmoidal, observándose desde la aparición de la bulla etmoidal y el cornete supremo los recesos que definen las áreas etmoidales, que ulteriormente dan lugar a las distintas celdas durante el periodo fetal avanzado. La osificación encondral progresa por los cornetes y el etmoides lateral de atrás hacia adelante, simultáneamente a la neumatización, que sigue una progresión inversa.

Durante la infancia se produce el progresivo desarrollo de todos los senos, aunque con cronologías diferenciadas. En los dos primeros años destaca el desarrollo etmoidal, iniciándose después la neumatización esfenoidal. Hacia los cuatro años, el seno frontal se ha definido y el seno maxilar inicia la in-

vasión del hueso maxilar. A los 7-8 años, se enlentece notablemente el crecimiento etmoidal, al tiempo que los senos esfenoidal y frontal alcanzan un rápido desarrollo. A los 12 años finaliza el desarrollo etmoidal y entre los 14 y 16 se ralentiza en el resto de los senos, aunque puede prolongarse más allá de los 24 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ardouin P.** Etude embryologique du développement du sinus maxillaire. Rev Laryngol Otol Rhinol 1958;79:834-76.
2. **Guenzi L.** Contributo allo studio dello svillupo prenatalle delle cavità accesorie del meato medio. Otorrinolaring ital 1953;21:481-94.
3. **Warbrick JG.** The early development of the nasal cavity and upper lip in the human embryo. J Anat 1960;94:351-62.
4. **Hinrichsen K.** The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo. Springer, Berlin. Adv Anat Embryol and Cell Biol 1985;98.
5. **Vidic B.** The morphogenesis of the lateral nasal wall in the early fetal life of man. Am J Anat 1971;130:121-40.
6. **Lang J.** Clinical anatomy of the nose, nasal cavity and paranasal sinuses. Stuttgart: Thieme. 1989.
7. **Agrifolio A, Terrier G, Duvoisin B.** Etude anatomique et endoscopique de l-ethmoide anterieur. Ann OtoLaryng 1990;107:249-5?.
8. **Stammberger HR, Kennedy DW.** Paranasal sinuses: anatomic terminology and nomenclature. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995;104:7-16.
9. **Arredondo G, López N, Hoyos R, Arreo MA.** Morphogenesis of the lateral nasal wall from 6 to 36 weeks. Otolaryngol Head Neck Surgery 1996;114:54-60.
10. **Bingham B, Wang R, Hawke M, Kwol P.** The embrionic development of the lateral nasal wall from 8 to 24 weeks. Laryngoscope 1991;101:992-7.
11. **O'Rahilly R, Bossy JI, Müller F.** Introduction à l'étude des stades embryonnaires chez l'homne. Bull Ass Anat 1981;65:1-99.
12. **Vilas Melero J.** Sistematización del desarrollo de las fosas nasales en los periodos embrionario y fetal humano. Tesis doctoral Bellaterra: UAB 1990.
13. **Shah RK, Dhingra JK, Carter BL, Rebeiz E.** Paranasal sinus development: A radigraphic study. Laryngoscope 2003;113:205-9.
14. **Duerinckx AJ, Hall TR, Whyte AM. et al** Paranasal sinuses in pediatric patients by MRI: normal development and preliminary findings in disease. Eur J Radiol 1991;13:107-12.
15. **Medina J, Hernández H, Tom, Bilaniuk L.** Development of the paranasal sinuses in children. Am J Rhinol 1997;11:203-9.
16. **Spaeth J, Krugelstein U, Schndrorff G.** The paranasal sinus in CT-imaging: development from birth to age 25 Int J Pediatr Ottorhinolaryngol 1977;39:25-40.
17. **Wolf G, Anderhuber W, Kuhn F.** Development of the paranasal sinuses in children: implications for paranasal sinus surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102:705-11.
18. **Verwoerd CDA, Oostrom CG.** Cephalic Neural Crest and Placodes. Springer: Berlin. Adv Anat Embryol Cell Biol 1979;58.
19. **Tam PPL.** Regionalisation of the mouse embryonic ectoderm: allocation of prospective ectodermal tissues during gastrulation. Development 1989;107:55-67.

20. **Couly GF, Le Douarin NM.** Fate map of cephalic neural primordium. Development 1988;103(Suppl):101-13.
21. **Bossy J.** Development of olfactory and related structures in staged human embryos. Anat Embryol 1980;161:225-36.
22. **Couly GF.** Le mésethmoïde cartilagineux humain. Rev Stomatol Chir Maxillofac 1980;81:135-151.
23. **Monteiro VJ, Dias MP.** Morphogenic mechanisms in the development of the ethmoidal sinuses. Anat Rec 1997;249:96-102.
24. **Scuderi AJ, Harnsberger HR, Boyer RS.** Pneumatization of the paranasal sinuses: normal features of importance to the accurate interpretation of CT scans and MR images. Am J Radiol 1993;160:1.101-4.
25. **Libersa C, Laude M, Libersa JC.** The pneumatization of the accessory cavities of the nasal fossae during growth. Anatomia Clinica 1981;2:265-73.
26. **Brown WAB, Molleson TI, Chinn S.** Enlargement of the frontal sinus. Annals Human Biology 1984;11:221-6.
27. **Szolar D, Preiddler K, Ranner G, Braun H, Krugler C, Stammberger H, Ebner F.** The sphenoid sinus during childhood: establishment of normal developmental standards by MRI Surg Radiol Anat 1994;16:193-8.
28. **Onodi A.** Die Nabenhöhle der Nase beim Kinde. Kabitzsch, Wurzburg 1911, citado por Wolf. et al.
29. **Weiglein W, Anderhuber W, Wolf G.** Radiologic anatomy of the paranasal sinuses in the child Surg Radiol Anat 1992;14:335-9.

CAPÍTULO 3

Mucosa nasosinusal. Histología y ultraestructura

Luis María Gil-Carcedo, Manuel José Gayoso,

Elisa Gil-Carcedo, Luis Ángel Vallejo

RESUMEN

Sobre preparaciones realizadas por nosotros, la mayoría confeccionadas específicamente para este capítulo, estudiamos la histología y la ultraestructura de la mucosa nasosinusal. Existen dos áreas morfológica y funcionalmente muy bien diferenciadas: mucosa respiratoria y mucosa olfatoria.

En la mucosa respiratoria se presta especial atención a las células ciliadas y a la estructura del axonema ciliar, atendiendo también a la descripción del resto de los elementos celulares. Se describe meticulosamente la trama vascular de la lámina propia, relacionando su estructura con su fisiología y con la patología que en ella puede acontecer. Las glándulas y la inervación se tratan de manera concisa y clara.

En la consideración de la mucosa olfatoria se pormenorizan los elementos celulares del epitelio y las estructuras nerviosas y glandulares de la lámina propia. Se hace hincapié en la descripción de las estructuras histológicas inmersas en el tapiz de moco superficial, en las características de la célula neurosensorial y en su capacidad de regeneración a partir de células basales.

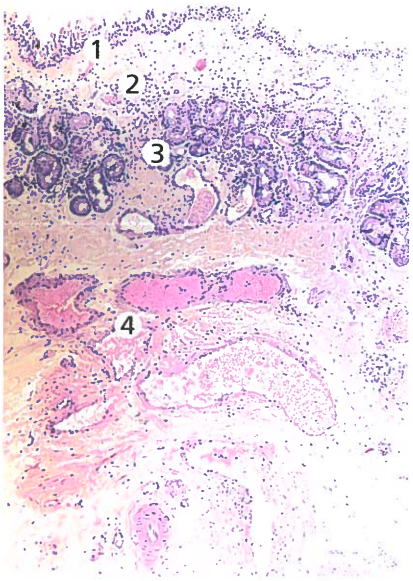


Figura 1
Mucosa respiratoria.
Muestra tomada del cornete inferior.
1: Epitelio ciliado respiratorio.
2: Corion subepitelial o lámina propia.
3: Zona de tejido conectivo laxo con muy abundantes glándulas.
4: Grandes lagos venosos que, unidos entre sí, forman los plexos cavernosos.

Se estudian dos hechos novedosos de máximo interés:

1. Es relativamente nuevo el descubrimiento de la célula microvillar o cuarta célula del epitelio olfatorio. Resulta ser una auténtica neurona bipolar, emite microvillosidades que afloran en la superficie epitelial y posee un axón que llega al bulbo olfatorio. La hipótesis más probable es que se trate de un segundo tipo de célula neurosensorial olfatoria.

2. La importancia de la glía envolvente olfatoria, cubierta que envuelve a los axones nada más atravesar la lámina basal, estriba en su capacidad para promover la regeneración axonal y procurar la remielinización, logrando la recuperación funcional del nervio. Este hecho, tan importante en ORL, trasciende nuestra especialidad y abre esperanzadores caminos en el tratamiento de toda patología inducida por interrupción nerviosa.

INTRODUCCIÓN

El revestimiento interno de las Fosas Nasales (FN) posee una estructura histológica distinta, dependiendo del lugar que se considere: el vestíbulo nasal está tapizado por una epidermis que es continuación de la piel de la cara. La mayor parte de las FN y los Senos Paranasales (SP) están cubiertos por mucosa respiratoria, y una pequeña porción craneal de las FN tiene una mucosa con un epitelio neurosensorial especializado con capacidad olfatoria.

La piel que cubre el vestíbulo nasal es rica en folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. Entre la epidermis y mucosa respiratoria nasosinusal existe una zona de transición, más o menos abrupta, constituida por una mucosa que tiene un epitelio cilíndrico sin cilios. Esta mucosa de transición en seguida es sustituida por mucosa con epitelio ciliado respiratorio.

La mucosa nasosinusal se sitúa sobre el periostio o el pericondrio que cubre el esqueleto osteocartilaginoso. De superficie a profundidad consta de un epitelio, una lámina basal muy patente y un corion o lámina propia que se sitúa debajo de ella (figura 1).

MUCOSA RESPIRATORIA NASOSINUSAL

El epitelio respiratorio

En el área respiratoria de las FN y en los SP, el epitelio es respiratorio ciliado y tiene un grosor de unos 40-100 µm. Está constituido por cuatro tipos fundamentales de células: cilíndricas ciliadas, cilíndricas no ciliadas (o de microvilli), caliciformes y basales (figura 2).

Las células cilíndricas ciliadas similares a las células respiratorias ciliadas de otras localizaciones van incrementando su número en la cavidad nasal en sentido anteroposterior.[1] Tienen entre 150 y 300 cilios por elemento (figura 3). Los cilios son largas y robustas digitaciones con un eje microtubular (axonema), están cubiertos por la membrana celular y se anclan en la célula mediante un corpúsculo basal derivado de un centríolo. Su longitud es de 5 a 10 µm y su diámetro de 0,3 µm.[2]

La estructura del axonema ciliar es la típica 9(2)+2, es decir, poseen nueve túbulos dobles periféricos, situados en círculo alrededor de dos túbulos centrales (figura 4). Los túbulos centrales están rodeados por una capa proteínica o cubierta central. Desde este conjunto central parte un tracto hacia cada uno de los túbulos dobles periféricos. Estas uniones o puentes se denominan radios. Los nueve túbulos dobles periféricos están unidos entre sí mediante enlaces de nexina. Estos túbulos son dobles, al contar con dos subunidades: una de ellas es un tubo completo (subunidad A) con 13 protofilamentos de tubulina, y la otra es un tubo incompleto, con sólo 10 protofilamentos, que se acopla al anterior (subunidad B). De la subunidad A parten los brazos de dineína en el sentido de las agujas del reloj. El brazo de dineína externo se encuentra por fuera del perímetro que forman los enlaces de nexina. El brazo de dineína interno queda por dentro de él. Las cabezas de los brazos de dineína, al interaccionar con los túbulos adyacentes, generan las fuerzas que producen el deslizamiento de los túbulos que origina el movimiento ciliar (figura 4).

La dirección del movimiento está regulada por el eje del cilio, que se representa por una línea que pasa por medio de los dos túbulos centrales.[3] En condiciones fisiológicas, todos los cilios de una célula y los de células adyacentes tienen su eje en orientación similar, por lo que su movimiento ciliar tiene una dirección común. Cada cilio está unido a su célula mediante un cuerpo basal. Éste tiene un pie basal que señala en la dirección del movimiento del cilio. Desde el cuerpo basal hacia el interior de la célula parte una delgada formación llamada raíz. Estas raíces están constituidas por filamentos de actina; se cree que intervienen en la coordinación del movimiento de los cilios en cada célula.

Las células cilíndricas no ciliadas son similares a las células "en cepillo" que se observan en el epitelio respiratorio traqueal. Tienen una morfología similar a la de las células ciliadas, pero, en vez de cilios, emiten hacia la superficie unas 300 a 400 microvillosidades de una longitud variable (un máximo de 2 µm) y un diámetro de 0,1 µm (figura 5).

Estos *microvilli* tienen un haz central de actina que constituye su citoesqueleto, un filamento citoplasmático que discurre en la misma dirección que el eje de la microvillosidad y que parece estar implicado en su capacidad de movimiento. Esta motilidad puede colaborar a mantener el volumen y

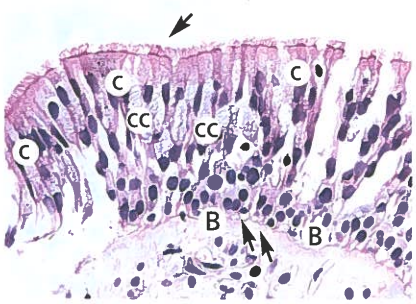
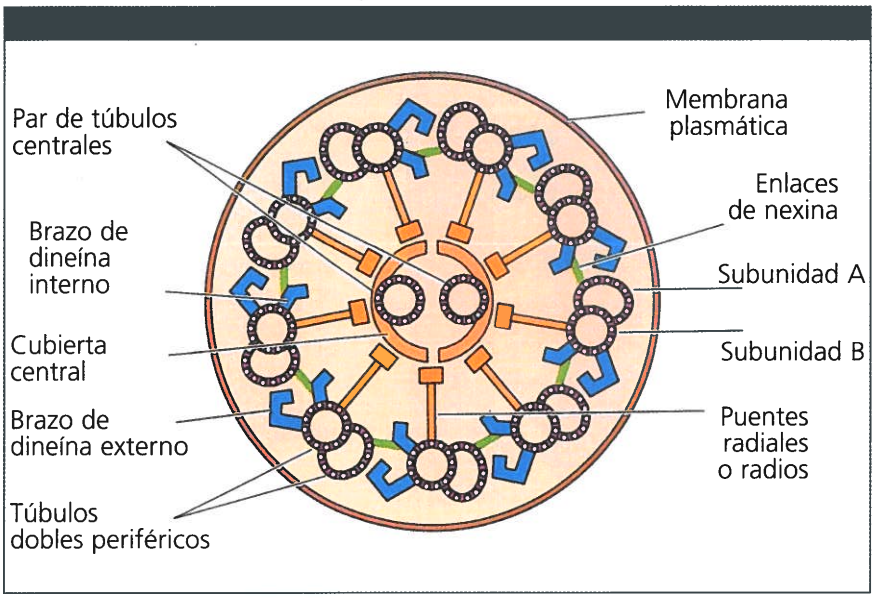


Figura 2
Muestra de la mucosa del tabique nasal. La mucosa respiratoria nasal posee un epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado.
La flecha señala la superficie tapizada por los cilios respiratorios.
C: Células ciliadas.
Cc: Células caliciformes.
B: Células basales.
La flecha doble señala la lámina basal que separa el epitelio de la lámina propia.

Figura 3
Superficie apical de las células ciliadas respiratorias. Muestra obtenida del tabique nasal. Se aprecian cilios cortados longitudinalmente y otros en corte oblicuo. Pueden observarse los cuerpos basales con los que se anclan los cilios.

Figura 4
Estructura del axonema ciliar.



la viscosidad del fluido periciliar, evitando la adhesión y el enmarañamiento de los *microvilli* con los cilios. Las microvillosidades aumentan 10 o más veces la superficie epitelial, facilitando los intercambios entre la célula y el medio externo.[2]

Las células caliciformes, así denominadas por su forma de copa, son elementos productores de moco. En su polo apical se acumulan gránulos de secreción. Actúan a modo de glándulas unicelulares de asiento epitelial (figuras 2 y 5). No se conocen bien los factores reguladores de la secreción de las células caliciformes, pero es claro que juegan un papel importante en los mecanismos fisiológicos de la composición y el desplazamiento del tapiz de moco en la superficie del epitelio respiratorio nasal.[4,5] En el tabique nasal, el número de células caliciformes aumenta de forma significativa si se consideran los puntos de recuento en dirección ventrodorsal. Se ha reconocido una densidad media de 4.800 cel/mm^2 en la parte anterior y de 6.200 por mm^2 en la posterior.[6]

Las células basales son elementos con forma piramidal que se sitúan sobre la lámina basal. Tienen carácter germinativo; son una reserva capaz de sustituir a cualquiera de los tipos celulares descritos (figuras 2 y 5).

Otros tipos celulares son inconstantes (células intermediarias, células neurosecretoras). Pueden aparecer también células de paso (leucocitos, linfocitos, mastocitos, macrófagos) que aumentan de número en situaciones patológicas. No se pueden considerar de paso unos tipos específicos de linfocitos denominados linfocitos intraepiteliales, que se encuentran en el espesor del epitelio de todas las mucosas; se consideran linfocitos T supresores y contienen gránulos de mucopolisacáridos e histamina.

El corion o lámina propia de la mucosa respiratoria nasosinusal

El contexto básico del corion subepitelial está constituido por un tejido conjuntivo rico en fibras de colágeno en el que se encuentran: una compleja trama vascular, glándulas, nervios, células propias y células de paso.

La trama vascular de la mucosa nasal tiene una conformación específica, diferente de la que aparece en la mucosa del resto del árbol respiratorio y única en nuestra anatomía. Esta estructura vascular peculiar tiene un diseño que prevé el fácil acúmulo o depleción de sangre, y la trasudación rápida de líquido a partir de los vasos. Desde los distintos aportes vasculares situados en el periostio y que provienen de ramas de los territorios de las arterias carótida externa (maxilar interna y facial) y carótida interna (oftálmicas), la vascularización de la mucosa se organiza en tres circuitos o estratos.[7] Estos circuitos se sitúan a distinta profundidad en el corion. Su aporte sanguíneo procede de las arterias ascendentes helicoidales que discurren desde el periostio / pericondrio hasta la zona subepitelial.

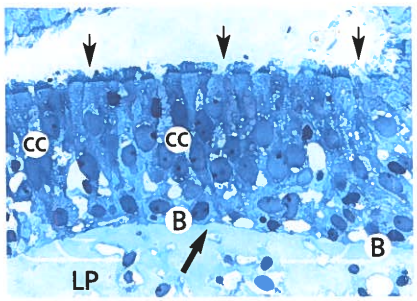


Figura 5
Mucosa respiratoria. Muestra tomada del cornete medio.
Las flechas señalan las células no ciliadas, distribuidas entre las células ciliadas.
Cc: Células caliciformes.
B: Células basales.
LP: Lámina Propia con sus elementos celulares.
La flecha gruesa señala la lámina basal que separa el epitelio de la lámina propia.

Un primer circuito se sitúa en la zona más profunda del corion, próxima al pericondrio / periostio. Está constituido por arteriolas con anastomosis arteriovenosas que drenan directamente a las vénulas correspondientes. Dependiendo de que el torrente sanguíneo pase directamente de arteria a vena o que, por el contrario, se derive hacia los circuitos más superficiales, será más o menos rico el flujo sanguíneo en los otros dos circuitos vasculares, el de los plexos cavernosos y el de los capilares subepiteliales y periglandulares. El paso directo de la sangre o la derivación hacia los circuitos más superficiales depende de la contracción o relajación de esfínteres musculares lisos situados en la íntima de las arteriolas.

Un segundo circuito, situado en la zona media del corion y muy voluminoso en determinadas áreas de las FN, está formado por gruesas formaciones venosas de forma irregular y desprovistas de válvulas. Estos lagos venosos unidos entre sí forman los plexos cavernosos (figura 1). A los plexos cavernosos les llega la sangre arterial desde las arterias helicoidales y también sangre venosa desde el tercer circuito vascular. Drenan hacia venas que se unen a las del circuito profundo. Tanto en las conexiones arteria / lago venoso como en las uniones lago venoso / vena existen esfínteres de fibras musculares lisas. Conforman un conjunto funcional que permite el control tanto de entrada como de salida de sangre, con lo que se logra la ingurgitación o depleción de esta capa vascular.

Las arteriolas helicoidales ascienden hasta la zona superficial del corion y forman el tercer circuito, que es subepitelial y periglandular, y se halla próximo a la lámina basal (figuras 2 y 5), es decir, se coloca en la proximidad del epitelio y alrededor de las glándulas. Las arteriolas de este plexo carecen de limitante elástica interna. Estos capilares están dotados de un esfínter en su comienzo que permite una regulación del paso de sangre. Son capilares fe-

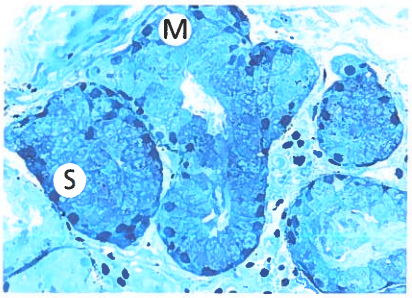


Figura 6
Glándula mixta.
M: Células de secreción mucosa (claras).
S: Células de secreción serosa (oscuras).

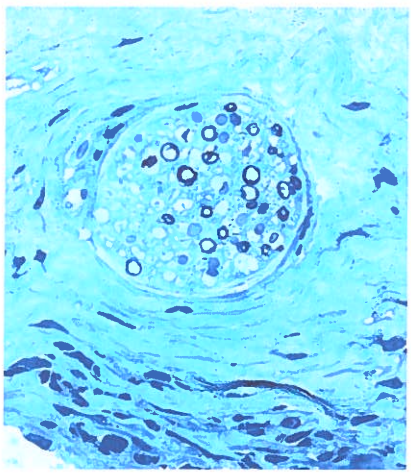


Figura 7
Tronco nervioso.
Se distingue: perineuro (flecha), fibras nerviosas amielínicas y fibras nerviosas mielínicas (halo oscuro).

nestrados[8] y tienen unas aberturas o poros situados preferentemente en la zona del vaso que mira hacia el epitelio y las glándulas. Estos poros facilitan el intercambio de sustancias y permiten la trasudación rápida de líquidos desde los vasos hacia el espacio extravascular, lo que puede facilitar, en circunstancias concretas, la formación de edema intersticial. El drenaje venoso fluye hacia los plexos cavernosos y hacia las venas del pericondrio / periostio. El sistema de drenaje linfático posee la estructura habitual. Se halla más desarrollado en las zonas del corion más vascularizadas.

Las glándulas de la mucosa nasal están situadas en zonas más o menos superficiales del corion (figura 1). Su conducto excretor traspasa la lámina basal, atraviesa el epitelio y termina abriéndose en la superficie.[9] Son glándulas simples o compuestas constituidas por acinos y túbulos, y producen secreción serosa, mucosa o mixta (figura 6). Las glándulas van disminuyendo en número si se considera su densidad por mm^2 en dirección ventrodorsal. Así, en el cornete inferior pasan de 8,2 glándulas/mm^2 en la cabeza a 7,9 glándulas/mm^2 en la parte media y 7,1 glándulas/mm^2 en la cola del cornete. En el cornete medio se cuentan 8,4 glándulas/mm^2 en la cabeza, 8,1 glándulas/mm^2 en la parte media y 7,3 glándulas/mm^2 en la parte posterior.[10]

Existen unas glándulas especiales situadas en la porción vestibular epidérmica del tabique nasal. Son únicamente serosas y se abren al exterior mediante un *ostium* muy voluminoso que permite ver la gota de secreción acuosa a simple vista.

La mucosa sinusal es similar a la nasal, pero de estructura más simple.[11] El epitelio es de menor espesor, son menos abundantes las células ciliadas,[12] las glándulas son más pequeñas, escasas y con menos actividad, la vascularización (más sencilla) carece de plexos cavernosos[1] y es menor el intercambio entre los fluidos titulares y la sangre.[12] La excepción la marcan las células caliciformes que, según Morgensen y Tos,[13] son algo más abundantes en la mucosa de los senos maxilares que en la de las FN.

La inervación de la mucosa respiratoria nasosinusal es sensitiva y vegetativa. La inervación sensorial olfatoria se limita a la pequeña porción craneal de las FN cubierta por epitelio olfatorio. En el corion subepitelial o lámina propia se hallan numerosos troncos nerviosos mixtos, con fibras nerviosas mielínicas y amielínicas (figuras 7 y 8).

La mucosa nasosinusal tiene receptores sensitivos de tacto y dolor con escasa capacidad de discriminación topográfica. Las fibras nerviosas sensitivas proceden de ramas del nervio trigémino. Estas fibras, en principio mielínicas, pierden la mielina al aproximarse a la mucosa, quedando recubiertas únicamente por células de Schwann. Terminaciones nerviosas subepiteliales (la mayor parte) e intraepiteliales parecen ser las receptoras de tacto y dolor. Se piensa, por analogía con lo que sucede en la mucosa respiratoria traqueal, que es posible que las células cilíndricas no ciliadas actúen como receptores específicos, iner-

vados por terminaciones nerviosas intraepiteliales también procedentes de ramas trigeminales. El neurotransmisor de las fibras sensitivas es la sustancia P.

En el sistema nervioso vegetativo nasal, el simpático inerva preferentemente los vasos y el parasimpático se distribuye por igual por vasos y glándulas.[14] El simpático media la vasoconstricción y utiliza como neurotransmisores adrenalina, noradrenalina y neuropéptido Y. El parasimpático de función vasodilatadora y estimuladora de la secreción utiliza como mediadores acetilcolina y péptido vasoactivo intestinal.

En el corion subepitelial se encuentran distintos elementos celulares: unos son células propias de esta localización (mastocitos, fibroblastos, macrófagos, linfocitos) y otros son células de paso que transitan eventualmente por esta parte de la mucosa nasosinusal (linfocitos, células plasmáticas, polinucleares) (figuras 2, 5 y 7). No es posible diferenciar los elementos linfoplasmocitarios de paso de los que son residentes constantes de este corion (linfocitos T y B, células plasmáticas, sobre todo productoras de IgA) formando parte del sistema MALT (*Mucosal Associated Lymphoid Tissue*) como en cualquier otra mucosa.

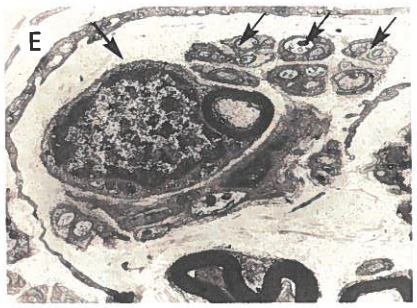


Figura 8
Imagen ultraestructural de un pequeño haz nervioso. Existen fibras mielínicas, una de ellas acompañada por el núcleo de una célula de Schwann (flecha gruesa) y fibras amielínicas (flechas finas). Se aprecian células endoneurales conformando el Endoneuro (E).

MUCOSA OLFATORIA

La mucosa olfatoria es una estructura altamente especializada. Tiene un epitelio neurosensorial que es el órgano periférico de la olfacción, una lámina basal que delimita el epitelio en profundidad y un corion o lámina propia en el que se forman los nervios olfatorios al unirse los axones de las neuronas receptoras y donde residen unas glándulas específicas.

Epitelio olfatorio

El epitelio olfatorio es cilíndrico pseudoestratificado y tiene de 30 a 60 µm de altura. En él se describen cuatro tipos de células: células neurosensoriales olfatorias (neurona receptora), células sustentaculares o de sostén, células basales o germinativas, y células microvillosas (figura 9). Los conductos excretores de las glándulas de Bowmann atraviesan la membrana basal y se insinúan entre las células del epitelio, para terminar aflorando en el exterior (figura 10).

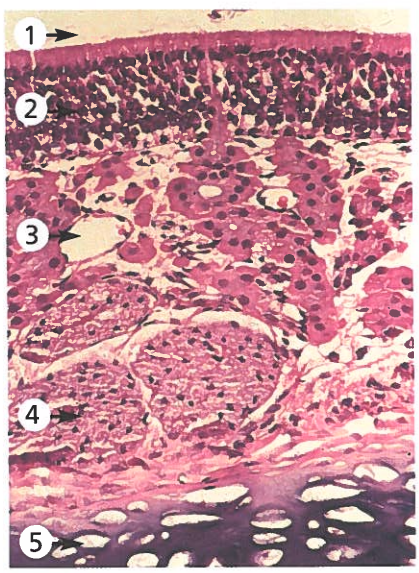


Figura 9
Estructura de la mucosa olfatoria.
1: Capa de moco superficial.
2: Epitelio.
3: Glándulas de Bowmann.
4: Fascículos nerviosos.
5: Esqueleto osteocartilaginoso.

Las células neurosensoriales olfatorias (neuronas receptoras) son las primeras neuronas de la vía olfatoria. Son auténticas neuronas bipolares. Se calcula que existen unos 6 millones de estas células en el epitelio olfatorio del humano (animal microsmático), mientras que en el conejo (animal macrosmático) existen entre 80 y 600 millones.

Las células neurosensoriales son bipolares: emiten dos prolongaciones. Una es una dendrita apical que se dirige a la superficie epitelial y aparece en la luz de las FN a modo de abultamiento. Este abultamiento se denomina vesí-

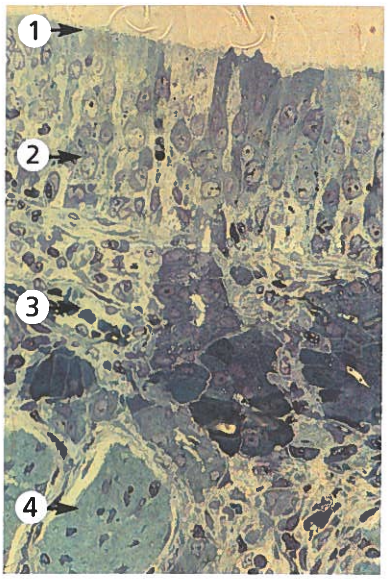


Figura 10
Mucosa olfatoria.
1: Superficie.
2: Epitelio olfatorio. Se aprecian bien los distintos tipos celulares.
3: Glándulas de Bowmann.
4: Fascículos nerviosos.

cula olfatoria; de ella parten los cilios olfatorios. La otra prolongación es el axón, que se dirige en profundidad hasta atravesar la lámina basal para penetrar en la lámina propia (figura 11a).

El cuerpo de estas neuronas bipolares tiene forma de botella o redoma. En su zona basal es más ancho y está ocupado por un núcleo de 4 a 5 µm de diámetro. Este núcleo es claro, con zonas de cromatina densa y contiene ocasionalmente uno o dos nucleolos. Está situado en una zona intermedia del grosor del epitelio. En la zona más externa se halla el núcleo de las células sustentaculares y en la más profunda, el de las células basales. En el cuerpo celular, en la zona superficial al núcleo, el citoplasma está ocupado por el aparato de Golgi y por muy abundantes ribosomas y polirribosomas, libres o adosados a cisternas del retículo endoplásmico granular.

Las neuronas receptoras están en constante renovación. Por ello, las más jóvenes se encuentran a mayor profundidad, más cerca de las células basales de las que proceden, y las más maduras, orientadas a una próxima renovación, se encuentran más próximas a la superficie del epitelio.[15]

La dendrita de las neuronas receptoras es una prolongación tubular de 20 a 30 µm de longitud y de 0,6 a 1,5 µm de diámetro. Sale del cuerpo celular, se abre camino entre las células sustentaculares, para terminar asomándose al exterior formando la vesícula olfatoria (figura 12), prolongación que aflora perpendicular en la superficie del epitelio. Tiene forma de clava o maza, con aproximadamente 3 µm de longitud por 2 µm de diámetro. En el interior de la dendrita existen numerosos neurotúbulos, mitocondrias, lisosomas y retículo endoplásmico granular (figura 13).

De la vesícula olfatoria surgen de 10 a 30 cilios olfatorios, que tienen una longitud de 100 a 200 µm y se dispersan en todas las direcciones. Los cilios olfatorios tienen la estructura general 9(2)+2 típica de todos los cilios. En su porción basal próxima a la superficie de la vesícula, su diámetro es de 0,25 µm; después se adelgazan para, en su porción distal, tener un diámetro de 0,10 µm.

Los axones son mucho más finos que las dendritas. Se dirigen en profundidad desde el cuerpo de la neurona hacia la lámina basal. En su segmento más proximal contienen abundantes mitocondrias. Los neurotúbulos están muy patentes a lo largo de todo su trayecto. Los axones descienden entre las células basales y los pies basales de las células sustentaculares. En este espacio profundo del epitelio se reúnen varios axones en haces para atravesar la lámina basal conjuntamente y penetrar en el corion (figuras 9 y 10).

La célula sustentacular tiene una capacidad secretora comprobada en distintos animales de experimentación. En el hombre no se ha constatado esta función.[16,17] Parece ser que la secreción se produce en respuesta a determinados estímulos olorosos.

Las células sustentaculares son aproximadamente cilíndricas, alargadas y perpendiculares a la superficie del epitelio (figura 11b). Su parte distal o externa forma parte de la superficie del epitelio. Los núcleos están situados en la región superficial, y su parte distal, basal o profunda se apoya en la lámina basal o en la capa de células basales (figuras 9 y 10). El cuerpo celular, desde su zona gruesa nuclear, se va estrechando en profundidad (pie basal) para proporcionar espacio a la neurona receptora, que ocupa una segunda hilera más profunda.

La visión ultraestructural de la célula sustentacular muestra una superficie epitelial libre de la célula (es de máximo interés y se describe después con el conjunto del tapiz externo del epitelio olfatorio) y una zona nuclear que separa el citoplasma apical del citoplasma basal.

En el citoplasma apical, que se extiende entre la superficie libre y la zona nuclear, la parte externa está prácticamente "vacía" de organelas, pero inmediatamente en profundidad aparece un abundante retículo endoplásmico liso, dispuesto en varias capas, que forma círculos concéntricos. En el interior de estas formaciones circulares encontramos abundantes mitocondrias, escaso retículo endoplásmico granular, ribosomas libres, el aparato de Golgi y vesículas secretorias (figura 13). La composición del citoplasma apical de la célula sustentacular nos orienta hacia un preponderante papel secretor. La secreción de su producto se realiza, posiblemente, a través de los *microvilli*.

Parece ser que un pigmento de esta secreción es el que determina el color amarillento característico de la zona olfativa. Es decir, la célula sustentacular, además de sus funciones de nutrición, protección y soporte de la neurona receptora sensorial, tiene un carácter secretor claro y diferente del de las glándulas de Bowmann.

Las células basales se disponen en la zona más profunda del epitelio, apoyadas sobre la lámina basal (figuras 9 y 10). Son poligonales, de pequeño tamaño y con un núcleo redondeado en posición central. Su hialoplasma es denso, abundan los polirribosomas libres y las organelas: mitocondrias, aparato de Golgi y retículo endoplásmico granular (este último en proporción moderada).

La capa de células basales puede faltar en zonas más o menos extensas del epitelio. Las células basales tienen un papel esencial, pueden transformarse en células sustentaculares o en neuronas receptoras, reponiendo así las faltas de estos elementos que pudieran acontecer.[18] En caso de destrucción del epitelio olfatorio, ocurre una regeneración inmediata, apareciendo nuevas células basales apoyadas en la lámina basal. Se cree que las células basales podrían originarse de elementos celulares de las glándulas de Bowmann. Van Scherpenberg,[18] por la mayor o menor osmiofilia de su núcleo, cree diferenciar dos tipos de células basales: unas orientadas hacia neuronas receptoras y otras hacia células sustentaculares.

Figura 11a
Célula bipolar olfatoria (neurona receptora) teñida con impregnación argéntica de Golgi.

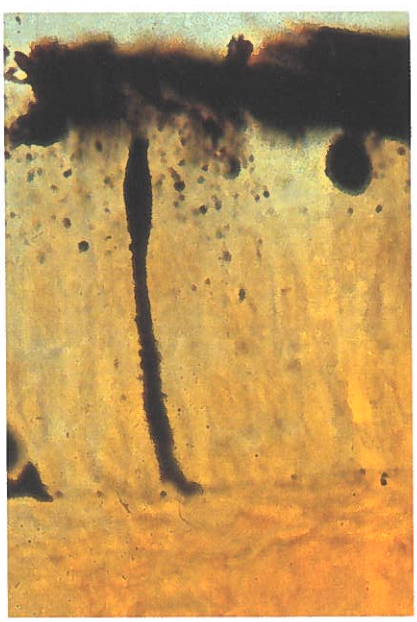


Figura 11b
Célula sustentacular.

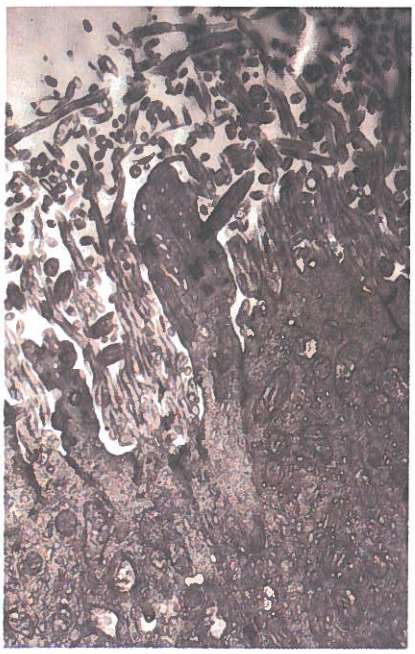


Figura 12
Vesícula olfatoria.

En nuestras observaciones ultraestructurales de las células basales, ni la distinta osmiofilia de los núcleos, ni su estructura, ni el carácter más o menos secretor de algunas formaciones citoplasmáticas sugieren una particular orientación evolutiva de este tipo celular.[19,20]

Se pueden distinguir dos tipos de células basales: aplanadas y esféricas. Parece ser que las células basales aplanadas derivan por mitosis en células basales esféricas. Después se separan de la membrana basal para migrar y transformarse en neuronas receptoras o en células sustentaculares.[21]

Las células basales rodean a los axones neuronales antes de que salgan del epitelio. Después, nada más atravesar la lámina basal, los axones son recubiertos por la glía envolvente olfatoria. Parece ser que esta glía envolvente olfatoria (figura 14) posibilita la regeneración de los tractos olfatorios y también la recuperación de sus sinapsis en los glomérulos olfatorios. Es decir, tiene capacidad para promover la regeneración axonal y posiblemente también para procurar la remielinización y la recuperación de la función. Esto ha llevado a diseños experimentales en los que estas células de glía se trasplantan para intentar la regeneración de las conexiones nerviosas y la recuperación de la función tras traumatismos medulares inducidos en animales de laboratorio, con los que se creaba una sección medular parcial o completa.[22]

La célula microvillosa del epitelio olfatorio es de reciente descripción, mientras que los otros tres tipos celulares son de conocimiento clásico. Este cuarto tipo de célula tiene una función no completamente aclarada.[16,21,23] Es una célula alargada o piriforme, con 8 a 10 microvillosidades en su superficie epitelial. En imágenes tridimensionales obtenidas con microscopía electrónica de barrido puede verse un fino proceso con las características de un axón que se prolonga basalmente hasta penetrar en la lámina propia.[24]

Esta célula microvillosa puede ser una neurona receptora morfológicamente diferente a las células neurosensoriales olfatorias ciliadas. Rowley et al.,[25] utilizando como trazador la peroxidasa de rábano (HRP), la inyectan en el bulbo olfatorio y observan que las células neurosensoriales olfatorias ciliadas y estas células microvillosas captan HRP, mientras que las células sustentaculares y las basales no la captan. De ello se deduce que este elemento celular posee un axón que llega hasta el bulbo olfatorio, por lo que se especula con la posibilidad de que sea una clase distinta de neurona bipolar receptora. Estudios en humano y en cobaya con diferentes técnicas inmunohistoquímicas también orientan a que este cuarto tipo de célula del epitelio olfatorio es un segundo receptor diferente de la célula neurosensorial olfatoria ciliada clásica.[26]

La superficie epitelial

La superficie del epitelio olfatorio está recubierta por una película hidrolipídica de moco. En ella están inmersas las vesículas olfatorias con los cilios y las microvillosidades que emiten las células sustentaculares y las células

microvillosas.[27,28] Este tapiz externo o película superficial de moco constituye un medio de unión eléctrica, a través del cual pueden comunicarse las modificaciones de potencial entre cilios y *microvilli*. Esto explicaría que los estímulos olorosos discretamente por encima del umbral activen escasos elementos sensoriales y que, a medida que el estímulo va siendo más intenso, por propagación de las modificaciones eléctricas en el tapiz mucoso, la zona sensorialmente activada va a ser mucho más extensa.

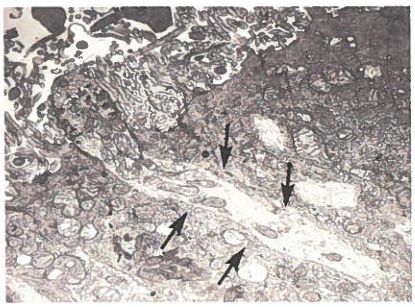


Figura 13
Las flechas señalan una dendrita que sale a la superficie epitelial formando una vesícula olfatoria.

El tapiz de moco y su contenido tienen una organización peculiar. Si nos desplazamos desde la superficie del tapiz de moco hacia la superficie de las células epiteliales, es decir, de externo a profundo, encontramos primero una zona homogénea a modo de capa amorfa, mal delimitada, de distinto espesor según la zona y de muy poca densidad electrónica, que corresponde al moco más superficial. En esta película de moco, más abundante cuanto más en profundidad, aparecen los segmentos distales de los cilios olfatorios, que en sección transversal muestran sólo los dos túbulos centrales del axonema. En ocasiones, se observa un solo elemento circular de un calibre similar al de los dos túbulos centrales juntos o incluso algo mayor: es la esférula final de Lenz. Las porciones distales de los cilios se sitúan paralelas a la superficie del moco, formando una capa relativamente tupida.[27,28]

Según vamos profundizando en el tapiz de moco, los cortes de los cilios tienen mayor número de túbulos (6, 8), hasta que aparecen ya todos con su estructura típica 9(2)+2. Es decir, el cilio olfatorio pasa de ser completo a ir adelgazándose y perdiendo pares de túbulos periféricos, hasta que en el segmento distal quedan sólo los dos centrales. En un plano más profundo, comienzan a aparecer los extremos distales de las vesículas olfatorias, con algún cuerpo basal, de donde parten los cilios olfatorios.[29,30]

Inmediatamente debajo ya se objetivan numerosas vesículas olfatorias, de donde surgen numerosos cilios olfatorios. A este nivel, comienzan a apreciarse *microvilli* muy numerosos, que pueden ser sencillos, dobles o múltiples, formando auténticas arborescencias. Son aproximadamente verticales en relación con la superficie epitelial. Existen zonas en que son muy abundantes, dejando entre ellos sólo un espacio virtual y otras en las que la densidad de *microvilli* es menor (figuras 12 y 13). Las vesículas olfatorias tienen aspecto de clava o maza. A veces, su forma es redondeada y otras, con contorno de pirámide invertida. En su interior encontramos las organelas y formaciones citadas en todas las descripciones de la morfología ultraestructural de las vesículas olfatorias: abundantes mitocondrias, algunas de gran tamaño, pequeñas vesículas y gránulos, microtúbulos, centriolos y cuerpos basales.

En cortes transversales de las vesículas olfatorias es frecuente ver partir a los cilios en cuatro o cinco direcciones opuestas, dibujando un conjunto en forma de estrella. Por otro lado, no es infrecuente en los cortes longitudi-

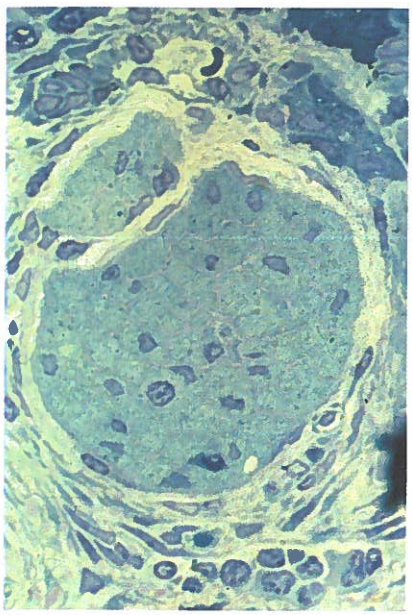


Figura 14
Fascículo nervioso olfatorio.
En su interior, se distinguen los núcleos de la glía envolvente olfatoria.

nales de las vesículas olfatorias contar seis u ocho cilios que surgen desde casi el cuello hasta la parte más apical de la vesícula. Con lo cual podemos estimar entre 15 y 30 el número de cuerpos basales y, por tanto, el número de cilios que parten de cada una de las vesículas.

En las vesículas olfatorias vemos cortes muy abundantes de los cuerpos basales de los cilios, donde suele estar patente el nódulo basal a modo de círculo central oscuro y los pies basales que se proyectan lateralmente. En alguna imagen puede observarse el trayecto de un neurotúbulo hasta las proximidades de los cuerpos basales. Unos haces de unión fijan toda la periferia del cuerpo basal a la membrana celular. A este nivel terminan los nueve túbulos dobles periféricos, sólidamente unidos a una tercera estructura tubular. De todos ellos parten unos haces radiculares que se adentran en el protoplasma de la vesícula olfatoria. En los cilios en general los nueve túbulos tienen una función motora, dudosa en los cilios olfatorios. Sin embargo, está claro que la formación descrita es un perfecto anclaje del cilio en la vesícula olfatoria que le sustenta.[29,30]

La vesícula olfatoria, al aproximarse a la superficie epitelial, antes de introducirse en el epitelio como dendrita, se estrecha formando un cuello en el cual son más visibles los neurotúbulos, al tener que discurrir por menos espacio. Después se introduce en el epitelio entre dos células sustentaculares, a las que está estrechamente unida por complejos de unión.[27,28]

El corion o lámina propia

Dos formaciones caracterizan a la lámina propia de la mucosa olfatoria: los fascículos de los axones olfatorios y las glándulas de Bowmann (figuras 9 y 10).

Nada más atravesar la lámina basal, los haces nerviosos se van uniendo con sus semejantes más próximos, formando elementos nerviosos, cada vez más importantes. Estos tan abundantes elementos nerviosos, formados por la reunión de axones de las neuronas receptoras (primeras neuronas de la vía olfatoria), acaban constituyendo los fascículos olfatorios (fila olfatoria), que salen por los orificios de la lámina cribosa, atraviesan las cubiertas meníngeas y se introducen en el bulbo olfatorio. En el bulbo hacen sinapsis en los glomérulos con las dendritas apicales de las células mitrales y con las dendritas de las células empenachadas.[20]

Los fascículos nerviosos, en su viaje hacia el bulbo, aparecen cubiertos por su glía envolvente olfatoria. Son amielínicos y de mayor grosor cuanto más alejados del epitelio se les considere (figura 14).

Es característica principal de la lámina propia de la mucosa olfatoria la presencia de numerosos fascículos nerviosos amielínicos, recubiertos por células de la glía envolvente olfatoria. Sin embargo, no son raras las fibras nerviosas aferentes procedentes de ramas trigeminales. En sus porciones más proxima-

les se hallan recubiertas por una típica vaina mielínica producida por las células de Schwann. La vaina de mielina es muy electrodensa, se dispone en capas paralelas, concéntricas y muy próximas. Al aproximarse al epitelio, estas fibras pierden la vaina de mielina y quedan recubiertas sólo por células de Schwann. Esta circunstancia hace que puedan apreciarse filetes mixtos, en los que existen fibras mielínicas y amielínicas, separadas únicamente por finos tabiques conectivos de tipo endoneural.

Es decir, parte de las fibras nerviosas amielínicas que se observan en la lámina propia de la mucosa olfatoria no son elementos sensoriales olfatorios, sino fibras amielínicas del sistema simpático o del sistema trigeminal.[31]

Las glándulas de Bowmann (figuras 9 y 10) son un elemento característico de la mucosa olfatoria de los mamíferos y, posiblemente, de todos los animales de respiración pulmonar. Tienen un carácter secretorio específico y podrían actuar a modo de reservorio de células de repuesto, emitiendo elementos que se transforman en células basales, o bien directamente en células sustentaculares o neuronas receptoras, cuando éstas han desaparecido por lesión o envejecimiento. Además, sus elementos celulares tienen capacidad de transformación. En determinadas circunstancias, permitirían la transformación de un epitelio olfatorio en un epitelio transicional o claramente respiratorio.[20]

Las glándulas de Bowmann tienen una estructura tubular ramificada. Alrededor de una luz se ordenan en una hilera concéntrica unas células, más o menos aplanadas, que conforman el adenómero responsable de la fabricación del producto de secreción. Las células tienen un abundante retículo endoplásmico liso, mientras que carecen de retículo endoplásmico granular o éste es muy escaso, lo que nos habla de que su secreción es lipídica o de glúcidos, y en ningún caso proteínica.

En el citoplasma de las células glandulares aparecen abundantes "granos" o vesículas de secreción, que muestran un tono claro, gris o de gran densidad electrónica (casi negro), según la secreción sea mucosa, serosa o de pigmento.

Las glándulas de Bowmann, tanto por la disposición de sus conductos, generalmente ramificados, en ocasiones tabicados y de una longitud variable, como por el polimorfismo de sus células, de mayor o menor talla, redondeadas o prismáticas, presentan distintos aspectos morfológicos incluso en zonas próximas a la lámina propia. Las glándulas suelen situarse en las inmediaciones de la lámina basal, es decir, en la parte superficial de la lámina propia próxima al epitelio (figuras 9 y 10). La luz glandular suele ser amplia. Su conducto atraviesa la lámina basal y discurre por el epitelio para aflorar en la superficie externa, donde vierte su contenido. Posiblemente, la cantidad de secreción está en relación con la mayor o menor actividad funcional, según la necesidad de dilución de moléculas olorosas.

Observamos dos tipos de células glandulares: unas claras y otras oscuras, al tener más cromatina nuclear y ser mucho más abundantes las organelas protoplasmáticas. Esto puede interpretarse como una diferente situación funcional de un mismo tipo celular, estando las células claras en disposición de latencia o reposo, y las oscuras activas en su función secretora.

Como es habitual en todas las localizaciones, en esta lámina propia el conectivo es muy abundante: existen muchas fibras colágenas, aparece alguna fibra elástica y son numerosos los fibroblastos. Las fibras colágenas se disponen entre los filetes nerviosos y los fibroblastos emiten formaciones laminares formando las cubiertas que dan lugar a los perineuros.

El componente vascular en la lámina propia de la mucosa olfatoria es abundante, pero no tan elaborado como en la mucosa respiratoria. Aparecen menos arteriolas, las venas son también más escasas y carentes de estructura cavernosa. No se encuentra la compleja estructura vascular que hemos descrito en la mucosa respiratoria nasal. En la mucosa olfatoria se observan capilares fenestrados como en la respiratoria, pero estos vasos se encuentran principalmente en la parte más profunda del corion y sus poros se observan en escaso número.[8]

Finalizamos este capítulo subrayando que la histología nasosinusal juega un papel fundamental en la patología rinológica. Las enfermedades de las FN y los SP malformativas, inflamatorias, infecciosas o tumorales no se pueden comprender sin tener un concepto claro de la estructura de los tejidos del territorio. Las alteraciones sensoriales olfatorias no se pueden clasificar, diagnosticar ni tratar sin un conocimiento suficiente de su compleja base morfológica.[32]

BIBLIOGRAFÍA

1. **Halama AR, Decreton S, Bijloos JM, Clement PA.** Density of epithelial cells in the normal human nose and the paranasal sinus mucosa. A scanning electron microscopic study. Rhynology 1990;28(1):25-32.
2. **Davis AE, Smallman LA.** An ultrastructural study of the mucosal surface of the human inferior concha. I. Normal appearances. J Anat 1988;161:61-71.
3. **Hosemann W, Graf S.** Flujo mucociliar en las fosas nasales y en los senos paranasales. En: Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Tomo I. Ciencias básicas y materias afines. Rinología. Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina J, Ortega P, Trinidad J. Ed Proyectos Médicos. Madrid. 2000;373-80.
4. **Dejima K.** A study of globet cells in the rat nasal septum by quantitative histologic techniques. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 1993;96:751-60.
5. **Dejima K, Yasuda N, Hisa Y, Takenaka H, Mizukoshi F.** Distribution of globet cells in the rat nasal septum by use of quantitative histological technique. Acta Otolaryngol 1992;112;1.038-47.

6. **Morgensen C, Tos M.** Density o globet cells in the normal adult human nasal septum. Anat Anz 1977;141:237-47.
7. **Wayoff M, Jankowski R, Haas F.** Physiologie de la muqueuse respiratoire nasale et troubles fonctionnels. Encycl Méd-Chir (París) 1991;20290.
8. **Grevers G, Herrmann U.** Fenestrated endothelia in vessels of the nasal mucosa. An electron-microscopic study in the rabbit. Arch Otolaryngol 1987;244:55-60.
9. **Melgarejo PJ, Hellín D, Sarroca E.** Lectin-mediated histochemical study of submucous glands of the normal nasal mucosa. An Otorrinolaringol Ibero Amer 1998;25(1):85-91.
10. **Tos M, Morgensen C.** Density of mucous glands in the normal adult nasal turbinates. Arch Otorhinolaryngol 1977;215(2):101-11.
11. **Cernelc S, Urbanc O.** Scanning electron microscopic studies of the nasal mucosa in normal rat and rabbit exposed to alcalase). Gegenbaurs Morphol Jahrb 1982;128:405-11.
12. **Toppozada HH, Tallaat MA.** The normal human maxilar sinus mucosa. An electron microscopic study. Acta Otolaryngol 1980;89:204-13.
13. **Morgensen C, Tos M.** Quantitative histology of the maxillary sinus. Rhinology 1077;15:129-40.
14. **Widicombe JG.** Role of the parasympathetic cholinergic system in normal and obstructed airways. Respiration 1986;50(Suppl 2):1-8.
15. **Brunjes PC.** Unilateral naris closure and olfactory system development. Brain Res Reviews 1994:19:146-60.
16. **Moran DT, Rowley JC, Jafek BW.** Electron microscopy of human olfactory epithelium reveals a new cell type: the microvillar cell. Brain Res 1982;253:39-46.
17. **Jafek BW.** Ultrastructure of human nasal mucosa. Laryngoscope 1983;93:1.576-9.
18. **Van Scherpenberg H.** Les possibilités de la regéneration de l'epithélium olfatif. Acta ORL Belg 1972;5:45-51.
19. **Gil-Carcedo LM, González M.** Estudio morfológico, histológico y ultraestructural de la mucosa olfatoria. II. La célula neurosensorial. El corion. An ORL Iber Amer 1985;5:385-402.
20. **Gil-Carcedo LM, Gil-Carcedo E, Vallejo LA.** Olfacción. En: Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Tomo I. Ciencias básicas y materias afines. Rinología. Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina J, Ortega P, Trinidad J. Ed Proyectos Médicos. Madrid. 2000;381-409.
21. **Farbman AI.** The cell biology of olfaction. Cambridge University Press. 1992.
22. **Santos-Benito FF, Ramón-Cueto A.** Olfactory ensheathing glia transplantation: a therapy to promote repair in the mammalian central nervous system. Anat Rec 2003;271:77-85.
23. **Carr VM, Farbman AI, Colleti LM.** Identification of a new non-neuronal cell type in a rat olfactory epithelium. Neuroscience 1991;45:433-49.
24. **Morrison EE, Costanzo RM.** Morphology of the human olfactory epithelium. J Comp Neurol 1990;297:1-13.
25. **Rowley JC, Moran DT, Jafek BW.** Peroxidase backfills suggest the mammalian olfactory epithelium contains a second morphologically distinct class of bipolar sensory neuron: the microvillar cell. Brain Res 1989;502:387-400.
26. **Yamagishi M, Makamura H, Nakano Y, Kuwano R.** Immunohistochemical study of the fourth cell type in the olfactory epithelium in guinea pigs and in a patient. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1992;54:85-90.
27. **Gil-Carcedo LM, González M.** Estudio morfológico, histológico y ultrastructural de la mucosa olfatoria. I. El epitelio olfatorio. An ORL Iber Amer 1985;4:291-304.
28. **Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Gil-Carcedo E.** Structure of the principal olfactory tract.

Otolaryng Head Neck Surg 2000;122:129-38.

29. **Gil-Carcedo LM, Coca MC.** Aportación al conocimiento ultrastructural del Tapiz Externo del Epitelio Olfatorio. Acta Otorrinolaringol Esp 1982;33(1-2):243-6.
30. **Gil-Carcedo LM, Coca MC.** Primera estructura de la Vía olfatoria: el Cilio Olfatorio. Anales ORL Ibero-Americanos 1988;15:85-96.
31. **Getchell ML, Zielinski B, Getchell TV**. Odorant and autonomic regulation of secretion in the olfactory mucosa. En: Margolis FL, Getchell TV. Molecular Neurobiology of the Olfactory System. Plenum. NY. USA. 1988;71-98.
32. **Gil-Carcedo LM, Gil-Carcedo E, Vallejo LA, Ortega P.** Proposed classification scheme for quantitative olfactory function alterations. Otolaryng Head Neck Surg 2000;121:820-5.

CAPÍTULO 4

Epitelio respiratorio nasosinusal

Asunción Martínez, Jordi Roca, Joaquim Mullol

Abreviaturas usadas:
GM-CSF: factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos.
ICAM-1: Molécula de Adhesión Intercelular-1.
IL: Interleuquina.
TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral-α.

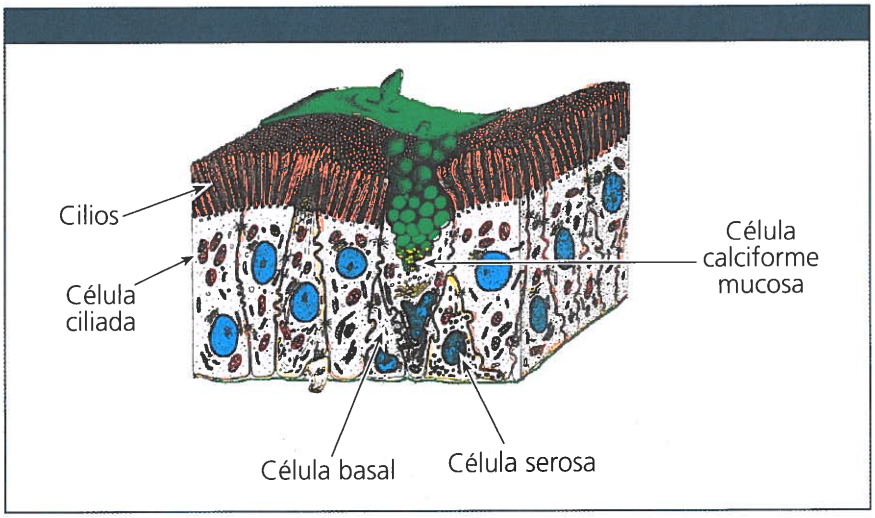
INTRODUCCIÓN

El sistema respiratorio permite el intercambio de gases de nuestro organismo con el exterior. Entre las estructuras que forman parte de este sistema encontramos la nariz. Ésta participa en la regulación de numerosas funciones relacionadas con la respiración, proporcionando la resistencia aérea necesaria para el óptimo funcionamiento de los pulmones y preparando el aire inhalado mediante el calentamiento, humidificación y filtración. La nariz se encuentra dividida en dos fosas nasales recubiertas por una mucosa de diferente composición según la región considerada. Se distinguen tres regiones en las fosas nasales: el vestíbulo, el área respiratoria y el área olfatoria. El área respiratoria comprende la mayor parte de las fosas nasales. Formando parte de la mucosa de esta región encontramos el denominado epitelio respiratorio.[1]

HISTOLOGÍA DEL EPITELIO RESPIRATORIO

El epitelio respiratorio reviste la mayor parte de las vías aéreas. Se trata de un epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado que contiene numerosas células caliciformes (figura 1). El epitelio respiratorio descansa sobre una lámina basal, debajo de la cual encontramos la submucosa. Ésta tiene en su parte más externa una zona rica de capilares fenestrados.[2,3] Justo por debajo de la zona

Figura 1
Estructura de la mucosa respiratoria nasal.



vascular encontramos el sistema túbulo-acinar de las glándulas submucosas, formado por un conjunto mixto de células mucosas y serosas, así como por los conductos glandulares que drenan las secreciones hacia la luz nasal.

En el epitelio respiratorio han sido identificados hasta el momento ocho tipos celulares distintos, atendiendo a su morfología, pudiendo ser clasificados en columnares ciliadas, secretoras y basales si nos referimos a aspectos ultraestructurales, funcionales y bioquímicos.[4] Además, algunas células inmunitarias transitan a través del epitelio, permaneciendo en él o pasando a formar parte de las secreciones respiratorias. Por último, también han sido descritas fibras nerviosas intraepiteliales de tipo sensorial, adrenérgicas y colinérgicas.

Células epiteliales columnares ciliadas

Las células epiteliales ciliadas son el tipo celular mayoritario de vías respiratorias, representando más del 50% del total de células epiteliales. Provienen tanto de células basales como secretoras.[5] Típicamente, cada célula epitelial ciliada posee unos 300 cilios, así como numerosas mitocondrias situadas por debajo de su superficie apical. Su función principal es el transporte direccional del moco desde las vías respiratorias inferiores a las vías respiratorias superiores.[6]

Células epiteliales secretoras

A. **Células caliciformes (células mucosas).** Las células caliciformes son células secretoras de moco caracterizadas por presentar gránulos electrolúcidos de mucinas ácidas junto a la membrana apical, que serán secretados al lumen de las vías respiratorias para atrapar agentes exógenos.[7] La producción de cantidades adecuadas de moco y la viscoelasticidad del mismo son características importantes para un eficaz aclarado mu-

cociliar. Se cree que la acidez propia del ácido siálico que forma parte de las glicoproteínas confiere el perfil viscoelástico del moco, facilitando de este modo el transporte ciliar.[6] Estas células parecen ser capaces de autorrenovarse y pueden diferenciarse en células epiteliales ciliadas.[8]

B. **Células serosas.** Las células epiteliales serosas se asemejan morfológicamente a las células caliciformes, aunque ultraestructuralmente su contenido granular sea electrodenso en lugar de electrolúcido. Las células epiteliales serosas han sido descritas únicamente en vías respiratorias de ratones y en vías respiratorias humanas en pequeñas cantidades.[9] El contenido granular de estas células no ha sido totalmente caracterizado, pero sí se han encontrado mucinas neutras y otras sustancias no mucosas no identificadas.

Células basales

Las células basales se encuentran ubicuamente en todo el epitelio respiratorio conductor. Son células pequeñas y redondeadas que poseen un citoplasma electrodenso disperso con agrupaciones de citoqueratinas de bajo peso molecular.[10] Son las únicas células epiteliales que se encuentran firmemente unidas a la membrana basal y, por ello, juegan un papel importante en la unión de células más superficiales a la membrana mediante complejos hemidesmosomales.[11] Estas células se multiplican continuamente por mitosis sucesivas y originan los demás tipos celulares del epitelio, células ciliadas y secretoras.[1]

Células inmunitarias

En condiciones fisiológicas encontramos diversos tipos de células inmunitarias en el epitelio, como mastocitos, linfocitos, células dendríticas y macrófagos. Estas células participan en los procesos inflamatorios de la mucosa nasal y en los mecanismos de defensa ante agentes externos, por lo que su número y su nivel de activación se incrementa en ciertas patologías inflamatorias como rinitis, poliposis y sinusitis.[12] Se ha descrito que el número de mastocitos en la mucosa nasal no varía en pacientes alérgicos durante la estación polínica respecto a los periodos no alérgicos, pero sí se observa una redistribución de estas células incrementándose sus niveles en el epitelio. Este incremento viene dado por un proceso de migración de los mastocitos desde el estroma de tejido conectivo hasta el epitelio nasal.[13] A nivel intraepitelial, los linfocitos T son los que se encuentran más aumentados en la fase aguda de procesos infecciosos. En cambio, a nivel subepitelial, un mayor incremento se observa en los linfocitos B y los mastocitos.[14] Otros autores han descrito que en los mismos procesos la población de células linfocitarias intraepiteliales dominante son los linfocitos T y, por el contrario, los linfocitos B estaban escasamente representados.[15,16] Por otro lado, las células dendríticas también han sido detectadas a nivel epitelial y a nivel de lámina propia.[17]

Nervios intraepiteliales

El epitelio se encuentra altamente inervado por fibras sensoriales, simpáticas y parasimpáticas que derivan de los plexos subepiteliales. Los sistemas neuronales contribuyen en múltiples síntomas y síndromes nasales. La estimulación de los nervios sensoriales mediante sustancias irritantes, productos de mastocitos y mediadores inflamatorios da lugar a reflejos sistémicos, como es el estornudo, y a reflejos parasimpáticos centrales, los cuales dan lugar a la secreción de acetilcolina, Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) y otros péptidos que provocan secreción glandular.[18,19] Por otro lado, estas fibras nerviosas parecen estar implicadas en la transmisión del sistema nervioso no adrenérgico no colinérgico, pues los neuropéptidos Sustancia P (SP), Neuroquinina A (NKA), Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP), Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) y el Neuropéptido Y (NPY) han sido localizados en fibras nerviosas intraepiteliales.[20-22]

FUNCIONES DEL EPITELIO

Tradicionalmente, el epitelio fue considerado una barrera inerte entre el medio exterior y los tejidos internos de vías respiratorias. Debido al gran número de mediadores que pueden producir las células epiteliales, actualmente está aceptado su papel en el control de diversas funciones de vías respiratorias.[23,24]

Las principales funciones del epitelio nasal son: (1) ejercer como barrera fisiológica entre el medio interno y el externo; (2) secreción de moco; (3) actuar como modulador inflamatorio; y (4) actuar como diana de agentes pro y antiinflamatorios (tabla 1).

Epitelio como barrera física

Las células epiteliales presentan ciertas uniones intercelulares que permiten que el epitelio actúe como una barrera física frente a agentes externos. Las uniones intercelulares que intervienen en esta función son:

- *Tight junctions*: son uniones estrechas y firmes situadas entre las zonas apicales de células epiteliales adyacentes. Permiten la difusión paracelular selectiva de electrolitos y otras moléculas.

- Desmosomas: son uniones adherentes que ayudan a mantener la integridad estructural del epitelio y participan en el contacto de las células epiteliales con la matriz extracelular.[12]

Estas uniones intercelulares, en conjunción con la capa mucociliar, confieren al epitelio su función como barrera física ante agentes internos y externos.[25,26] De esta forma, y mientras el epitelio esté intacto y cumpla su función fisiológica de barrera física, será evitada una estimulación continuada por parte de partículas inhaladas como alergenos, polvo y sustancias irritantes de los nervios intraepiteliales.[27]

Tabla 1. Funciones del epitelio nasosinusal

1. Protección física	• Mediante complejos intercelulares • Mediante secreción de mucinas	• Absorción selectiva • Humidifica y atempera el aire inhalado. Atrapa partículas nocivas
2. Transporte	• Mediante movimiento ciliar	• Transporte del moco hacia el estómago
3. Secreción de material	• Mediante sus tipos celulares	• Mucinas, endopeptidasa neutra, citoquinas
4. Diana de agentes proinflamatorios y antiinflamatorios	• Mediante receptores específicos	• Respuesta ante citoquinas, glucocorticoides, antihistamínicos, cromonas

Epitelio como secretor de moco

Las células responsables de la secreción mucosa a nivel epitelial son las denominadas células caliciformes. El moco, constituido por agua, iones, proteínas, glicoproteínas y lípidos[28] recubre, protege y lubrifica la superficie del epitelio respiratorio.

Las propiedades viscoelásticas del moco están principalmente determinadas por las mucinas, que son glicoproteínas de elevado peso molecular altamente glicosiladas, y es de esta viscoelasticidad de lo que depende la efectividad del aclarado mucociliar llevado a cabo mediante la acción de los cilios. El moco actúa como barrera física ante agentes externos, atrapándolos en su desplazamiento y conduciéndolos hasta la faringe, donde estas partículas son deglutidas en vez de ser inhaladas, evitando de este modo su llegada a nivel bronquial.[29] Este moco también presenta una función antimicrobiana por la presencia de proteínas que evitan la proliferación de bacterias como la Inmunoglobulina A (IgA) secretora, lactoferrina, lisozima y peroxidasa. Cabe destacar que estas proteínas son producidas y secretadas por las células serosas de las glándulas submucosas y no por células epiteliales.[28,30]

Epitelio como modulador inflamatorio

La respuesta inflamatoria en enfermedades de vías respiratorias superiores como rinitis, sinusitis y poliposis nasosinusal se asocia al incremento en la expresión de citoquinas proinflamatorias, al infiltrado por células inmunitarias y a un incremento de la secreción glandular. Las células epiteliales parecen participar activamente en los mecanismos de producción de dichos procesos.

A. **Incremento de citoquinas proinflamatorias.** Las células epiteliales de la mucosa nasal producen diversas citoquinas que participan en el mantenimiento de los procesos inflamatorios. Mullol y colaboradores han demostrado que células epiteliales de mucosa y pólipo nasal hu-

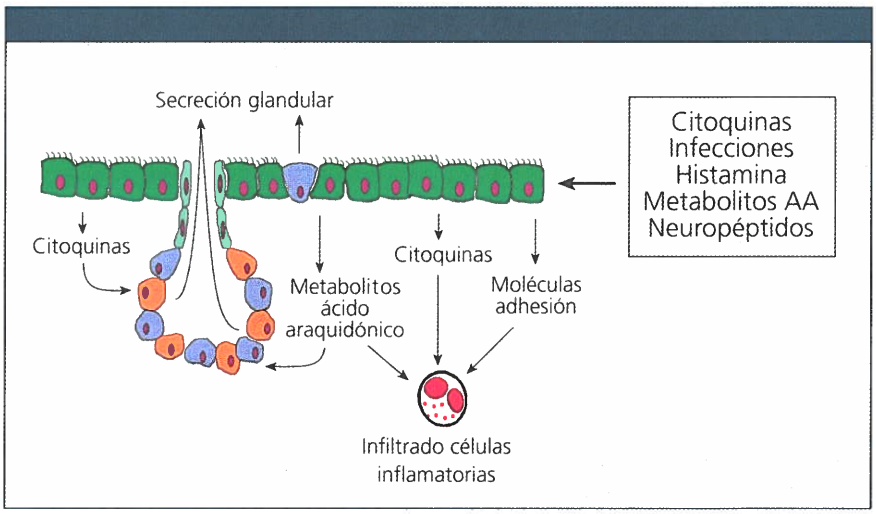


Figura 2
Efecto de agentes proinflamatorios sobre el epitelio nasal. Diversos factores proinflamatorios, como citoquinas, infecciones, histamina, metabolitos de Ácido Araquidónico (AA) y neuropéptidos, provocan un incremento en la secreción glandular, así como también un incremento en la producción y secreción de metabolitos de AA, citoquinas y moléculas de adhesión por parte de las células epiteliales, promoviendo la infiltración de células inflamatorias a nivel epitelial.

mano en cultivo expresan ARN mensajero del Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos (GM-CSF), Interleuquina (IL)-1β, IL-6, IL-8 y Factor de Necrosis Tumoral (TNF)-α.[31] Su participación en la rinitis y otros procesos inflamatorios ha sido sugerida por el hecho de que en las células epiteliales nasales de pacientes riníticos presentan una mayor síntesis y secreción de eotaxina, IL-1β, IL-8, GM-CSF y TNF-α, así como los receptores de IL-1 y TNF-α.

B. **Infiltrado por células inmunitarias.** Las células epiteliales nasales también participan en el inicio y mantenimiento de la infiltración de células inmunitarias durante ciertos procesos patológicos. En la rinitis y poliposis nasosinusal es característica la infiltración de eosinófilos en la mucosa nasal. Este proceso está regulado en parte por citoquinas y moléculas de adhesión producidas por las células epiteliales nasales. El GM-CSF, de forma sinérgica con el TNF-α y la IL-8 secretados por células epiteliales nasales, aumentan la supervivencia de los eosinófilos *in vitro*,[32] hecho que sugiere que estas citoquinas podrían participar en la infiltración eosinofílica de la mucosa nasal. Por otro lado, y mediante la sobreexpresión de la Molécula de Adhesión Intercelular-1 (ICAM-1), las células epiteliales participan en el mantenimiento de la inflamación eosinofílica presente en la poliposis nasosinusal.[33]

C. **Producción de metabolitos de ácido araquidónico.** Las células epiteliales también son el origen de otras proteínas que regulan los procesos inflamatorios, como prostaglandinas, leucotrienos y eicosanoides. Diversos modelos parecen demostrar la posible participación de estas células en la patogenia de la intolerancia a los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs). Las células epiteliales de pólipos nasales parecen tener una capacidad disminuida de síntesis de prostaglandina E_2(PGE_2), característi-

ca que puede ser decisiva en el mecanismo de la intolerancia a los AINEs que presentan algunos pacientes.[34]

D. **Incremento de la secreción glandular.** Algunas de estas citoquinas han sido implicadas en la regulación de la secreción glandular nasal, pues la secreción de proteínas glandulares en la mucosa nasal es incrementada directamente por GM-CSF, IL-1β y TNF-α.[35] En otros modelos de experimentación, la secreción glandular es estimulada por la endotelina,[36] proteína secretada por las células epiteliales después de su estimulación por diversas citoquinas como IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, el TNF-α, el Factor de Crecimiento Transformante (TGFβ) y el Factor de Crecimiento Insulínico tipo 1.[37]

Epitelio como primera diana de agentes proinflamatorios

Diversos estudios han demostrado que las células epiteliales nasales tienen la capacidad de sintetizar diversos mediadores que participan en el mantenimiento de la inflamación. Algunos de los mecanismos desencadenantes de esta síntesis son conocidos desde hace años, mientras que otros están siendo investigados en la actualidad. Hasta la fecha, diversas citoquinas, histamina, lipopolisacárido bacteriano y el suero fetal bovino han demostrado actuar como agentes proinflamatorios en las células epiteliales nasales (figura 2).

A. **Citoquinas.** La respuesta inflamatoria presente en la mucosa nasal durante la poliposis nasal, rinitis y sinusitis produce un incremento de la concentración de diversas citoquinas en los fluidos nasales. Algunas de ellas pueden actuar sobre las células epiteliales. En cultivos de células epiteliales nasales de mucosa nasal, el interferón gamma ha demostrado incrementar la expresión de moléculas de adhesión como el ICAM-1 y el Antígeno Leucocitario Humano (HLA)-DR.[33,38] En estas mismas células, el TNF-α produce un incremento del ICAM-1 soluble.[39]

B. **Histamina.** La histamina es uno de los principales mediadores de las reacciones alérgicas. En la mucosa nasal son conocidas sus acciones sobre la permeabilidad vascular y secreción glandular, pero recientemente han sido descritas acciones sobre células estructurales. Takeuchi y colaboradores han demostrado que la histamina es un agente proinflamatorio para las células epiteliales nasales, pues produce un incremento en la expresión de IL-8.[40]

C. **Lipopolisacárido bacteriano.** El liposacárido bacteriano es una proteína empleada en modelos de investigación para simular una presencia bacteriana. En cultivos de células epiteliales provoca un aumento de la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1,[33] de IL-8[41] y de las mucinas MUC5AC y MUC5B.[41]

D. **Suero fetal bovino.** El suero fetal bovino contiene una mezcla de factores de crecimiento y citoquinas que presentan una actividad estimulante en muchas células. Este suero suele ser empleado para el mantenimiento de los

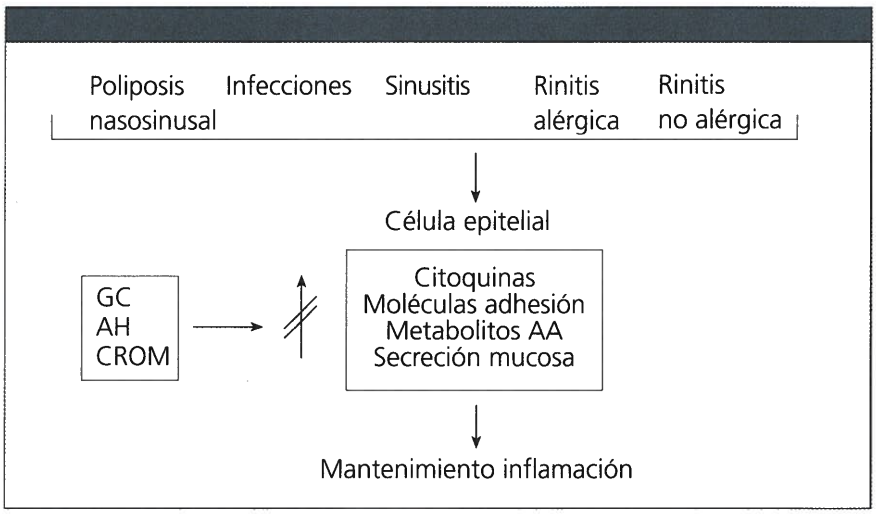


Figura 3
Efecto de agentes antiinflamatorios sobre el epitelio nasal. El incremento de secreción de citoquinas, moléculas de adhesión y metabolitos de AA, producido en células epiteliales a consecuencia de diversas enfermedades que conllevan la inflamación del epitelio nasosinusal, es inhibido por la acción de Glucocorticoides (GC), Antihistamínicos (AH) y Cromonas (CROM).

cultivos *in vitro* o para simular situaciones de estimulación celular. En algunos modelos, esta estimulación puede ser interpretada como una situación inflamatoria. En el caso de células epiteliales nasales, el suero fetal bovino provoca un aumento de la síntesis y secreción de GM-CSF, IL-6 y IL-8.[42-44]

Epitelio como primera diana de agentes antiinflamatorios

El epitelio nasal participa en la patogenia de los procesos inflamatorios de la mucosa nasal mediante la síntesis de proteínas proinflamatorias. El efecto terapéutico de algunos fármacos empleados en el tratamiento de la rinitis, poliposis nasal y sinusitis puede incluir un efecto inhibitorio sobre dicha síntesis. Los fármacos más frecuentemente usados en el tratamiento de estas enfermedades inflamatorias son los glucocorticoides, antihistamínicos y cromonas (figura 3).

A. **Glucocorticoides.** El efecto antiinflamatorio de estos fármacos ha sido demostrado en diversos modelos. En primer lugar, los corticoides de uso tópico como la beclometasona, budesónida, fluticasona y triamcinolona han demostrado un efecto inhibidor sobre la secreción de citoquinas por parte de las células epiteliales de mucosa y pólipos nasales. La incubación de dichas células con estos corticoides disminuye la secreción de IL-1β, GM-CSF, IL-8, IL-6 y TNF-α.[43] Por otro lado, parte del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides es debido a la reducción de la expresión de moléculas de adhesión. En células epiteliales nasales, la dexametasona inhibe la expresión de molécula de adhesión ICAM-1.[39]

B. **Antihistamínicos.** Su efecto antiinflamatorio sobre células epiteliales nasales ha sido demostrado en diversos modelos. Del mismo modo que los corticoides, el mecanismo de acción de estos fármacos incluye una disminución de la síntesis de proteínas proinflamatorias y de la expresión de moléculas de adhesión. La mizolastina disminuye la secreción de los leucotrienos B_4, C_4 y D_4, así como de las citoquinas GM-CSF y TNF-

α en células epiteliales aisladas a partir de pólipos nasales.[45] La azelastina y la terfenadina también reducen la secreción de TNF-α, tromboxano B_2 y leucotrieno C_4 en estas mismas células epiteliales.[46] Finalmente, la desloratadina también ha demostrado ejercer un efecto antiinflamatorio disminuyendo la secreción de GM-CSF en células epiteliales de mucosa nasal y pólipos nasales.[47] Por otro lado, la fexofenadina (metabolito activo de la terfenadina) reduce la expresión de ICAM-1 en células epiteliales nasales.[48]

C. **Cromonas.** Las cromonas también han demostrado tener un efecto antiinflamatorio sobre las células epiteliales nasales. Este efecto también ha sido demostrado sobre la secreción de citoquinas y sobre la expresión de moléculas de adhesión. En cultivos de células epiteliales nasales obtenidos a partir de pólipos y mucosas nasales, el nedocromil sódico reduce la secreción de IL-8,[44] mientras que no tiene efecto sobre la secreción de IL-644 y GM-CSF.[43]

Por otro lado, su efecto sobre la expresión de moléculas de adhesión ha sido demostrado en células epiteliales de mucosa nasal por Sacco y colaboradores. En este caso, la expresión del antígeno leucocitario humano DR estimulada por el interferón gamma es reducida significativamente por el nedocromil sódico.[38]

RESUMEN

Las vías respiratorias están revestidas por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado que contiene numerosas células caliciformes. En este epitelio también han sido localizadas fibras nerviosas intraepiteliales de tipo sensorial, adrenérgicas y colinérgicas, así como una población variable de células inmunitarias. Tradicionalmente, el epitelio fue considerado una barrera inerte entre el medio exterior y los tejidos internos de las vías respiratorias, pero actualmente está aceptado su papel activo como barrera física entre el medio interno y el externo, en la secreción de moco, y como modulador inflamatorio.

Las uniones intercelulares, en conjunción con la capa mucociliar, confieren al epitelio su función como barrera física ante agentes internos y externos, de forma que es evitada una estimulación continuada por parte de partículas inhaladas, polvo y sustancias irritantes de los nervios intraepiteliales. Además, las uniones intercelulares permiten la difusión paracelular selectiva de electrolitos y otras moléculas. El epitelio respiratorio ha demostrado tener la capacidad de sintetizar mediadores inflamatorios como citoquinas, metabolitos del ácido araquidónico y moléculas de adhesión, los cuales participan en la patogenia de la inflamación respiratoria, regulando el incremento de secreción glandular y la activación de células inmunitarias presentes en las patologías inflamatorias nasales.

Por otro lado, los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de vías respiratorias tales como los glucocorticoides, antihistamínicos y cromonas han demostrado tener un efecto inhibidor sobre los mediadores proinflamatorios producidos por el epitelio respiratorio, pues disminuyen la síntesis y secreción de citoquinas, moléculas de adhesión y metabolitos del ácido araquidónico por parte de las células epiteliales.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Junqueira Carneiro.** Aparato Respiratorio. En: Junqueira LC, Carneiro J, editores. Histología Básica. Barcelona: Salvat, 1996:321-38.
2. **Cauna N, Hinderer KH.** Fine structure of blood vessels of the human nasal respiratory mucosa. Ann Otol Rhinol Laryngol 1969;78:865-79.
3. **Cauna N.** Electron microscopy of the nasal vascular bed and its nerve supply. Ann Otol Rhinol Laryngol 1970;79:443-50.
4. **Spina D.** Epithelium smooth muscle regulation and interactions. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:S141-5.
5. **Ayers MM, Jeffery PK.** Proliferation and differentiation in mammalian airway epithelium. Eur Respir J 1988;1:58-80.
6. **Harkema JR, Mariassy A, St. George J, Hyde DM, Plopper CG.** Epithelial cells of the conducting airways: a species comparison. En: Farmer SG, Hay DWP (eds). The Airway Epithelium: Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. Marcel-Dekker, New York, 1991;3-39.
7. **Jeffery PK.** Morphologic features of airway surface epithelial cells and glands. Am Rev Respir Dis 1983;128:S14-20.
8. **Evans MJ, Plopper CG.** The role of basal cells in adhesion of columnar epithelium to airway basement membrane. Am Rev Respir Dis 1988;138:481-3.
9. **Rogers AV, Dewar A, Corrin B, Jeffery PK.** Identification of serous-like cells in the surface epithelium of human bronchioles. Eur Respir J 1993;6:498-504.
10. **Hicks W Jr, Hall L 3rd, Sigurdson L, Stewart C, Hard R, Winston J, Lwebuga-Mukasa J.** Isolation and characterization of basal cells from human upper respiratory epithelium. Exp Cell Res 1997;237:357-63.
11. **Evans MJ, Cox RA, Shami SG, Wilson B, Plopper CG.** The role of basal cells in attachment of columnar cells to the basal lamina of the trachea. Am J Respir Cell Mol Biol 1989;1:463-9.
12. **Knight DA, Holgate ST.** The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. Respirology 2003;8:432-46.
13. **Enerback L, Pipkorn U, Granerus G.** Intraepithelial migration of nasal mucosal mast cells in hay fever. Int Arch Allergy Appl Immunol 1986;80:44-51.
14. **Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, Tuokko H, Koskela M, Uhari M.** Lymphocyte and mast cell counts are increased in the nasal mucosa in symptomatic natural colds. Clin Exp Immunol 2003;131:138-42.
15. **Hellquist HB, Olsen KE, Irander K, Karlsson E, Odkvist LM.** Langerhans cells and subsets of lymphocytes in the nasal mucosa. APMIS 1991;99:449-54.
16. **Fokkens WJ, Vroom TM, Rijntjes E, Mulder PG.** CD-1 (T6), HLA-DR-expressing cells, presumably Langerhans cells, in nasal mucosa. Allergy 1989;44:167-72.

17. **Igarashi Y, Kaliner MA, Hausfeld JN, Irani AA, Schwartz LB, White MV.** Quantification of resident inflammatory cells in the human nasal mucosa. J Allergy Clin Immunol 1993;91:1.082-93.
18. **Baraniuk JN, Kaliner M.** Neuropeptides and nasal secretion. Am J Physiol 1991;261:L223-35.
19. **Baraniuk JN.** Sensory, parasympathetic, and sympathetic neural influences in the nasal mucosa. J Allergy Clin Immunol 1992;90:1.045-50.
20. **Albegger K, Hauser-Kronberger CE, Saria A, Graf AH, Bernatzky G, Hacker GW.** Regulatory peptides and general neuroendocrine markers in human nasal mucosa, soft palate and larynx. Acta Otolaryngol 1991;111:373-8.
21. **Hauser-Kronberger C, Hacker GW, Franz P, Albegger K, Dietze O.** CGRP and substance P in intraepithelial neuronal structures of the human upper respiratory system. Regul Pept 1997;72:79-85.
22. **Fang SY, Shen CL, Ohyama M.** Distribution and quantity of neuroendocrine markers in allergic rhinitis. Acta Otolaryngol 1998;118:398-403.
23. **Knight D.** Epithelium-fibroblast interactions in response to airway inflammation. Immunol Cell Biol 2001;79:160-4.
24. **Holgate ST, Lackie P, Wilson S, Roche W, Davies D.** Bronchial epithelium as a key regulator of airway allergen sensitization and remodeling in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:S113-7.
25. **Sparrow MP, Omari TI, Mitchell HW.** The epithelial barrier and airway responsiveness. Can J Physiol Pharmacol 1995;73:180-90.
26. **Churg A.** The uptake of mineral particles by pulmonary epithelial cells. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1.124-40.
27. **Folkerts G, Nijkamp FP.** Airway epithelium: more than just a barrier! Trends Pharmacol Sci 1998;19:334-41.
28. **Kaliner MA.** Human nasal respiratory secretions and host defense. Am Rev Respir Dis 1991;144:S52-6.
29. **Fawcett DW.** Sistema Respiratorio. En: Fawcett DW (ed). Tratado de Histología. 12ª edición. Madrid: Interamericana, 1995:765-90.
30. **Basbaum CB, Jany B, Finkbeiner WE.** The serous cell. Annu Rev Physiol 1990;52:97-113.
31. **Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, López E, Fernández JC, Fernández MD, Picado C.** Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. Clin Exp Allergy 1995;25:607-15.
32. **Xaubet A, Mullol J, López E, Roca-Ferrer J, Rozman M, Carrion T, Fabra JM, Picado C.** Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition by dexamethasone. Clin Exp Allergy 1994;24:307-17.
33. **Papon JF, Coste A, Gendron MC, Cordonnier C, Wingerstmann L, Peynegre R, Escudier E.** HLA-DR and ICAM-1 expression and modulation in epithelial cells from nasal polyps. Laryngoscope 2002;112:2.067-75.
34. **Mullol J, Fernández-Morata JC, Roca-Ferrer J, Pujols L, Xaubet A, Benítez P, Picado C.** Cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression is abnormally regulated in human nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2002;109:824-30.
35. **Roca-Ferrer J, Mullol J, Xaubet A, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Shelhamer J, Picado C.** Proinflammatory cytokines and eosinophil cationic protein on glandular

secretion from human nasal mucosa: regulation by corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2001;108:87-93.

36. **Mullol J, Chowdhury BA, White MV, Ohkubo K, Rieves RD, Baraniuk J, Hausfeld JN, Shelhamer JH, Kaliner MA.** Endothelin in human nasal mucosa. Am J Respir Cell Mol Biol 1993;8:393-402.
37. **Mullol J, Baraniuk JN, Picado C, Shelhamer JH.** Endothelin and the epithelium. En: Goldie RG, Hay DWP (eds). Pulmonary Actions of the Endothelins. Basel: Birkhäuser-Verlag AG, 1999:145-66.
38. **Sacco O, Lantero S, Scarso L, Galietta LJ, Spallarossa D, Silvestri M, Rossi GA.** Modulation of HLA-DR antigen and ICAM-1 molecule expression on airway epithelial cells by sodium nedocromil. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;83:49-54.
39. **Shirasaki H, Watanabe K, Kanaizumi E, Sato J, Konno N, Narita S, Himi T.** Effect of glucocorticosteroids on tumour necrosis factor-alpha-induced intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured primary human nasal epithelial cells. Clin Exp Allergy 2004;34:945-51.
40. **Takeuchi K, Kishioka C, Ishinaga H, Sakakura Y, Majima Y.** Histamine alters gene expression in cultured human nasal epithelial cells. J Allergy Clin Immunol 2001;107:310-4.
41. **Smirnova MG, Guo L, Birchall JP, Pearson JP.** LPS up-regulates mucin and cytokine mRNA expression and stimulates mucin and cytokine secretion in goblet cells. Cell Immunol 2003;221:42-9.
42. **Roca-Ferrer J, Mullol J, López E, Xaubet A, Pujols L, Fernández JC, Picado C.** Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion. Eur Respir J 1997;10:1.489-95.
43. **Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Raserra J, Picado C.** Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells. Respir Med 2000;94:428-31.
44. **Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, Pujols L, Fuentes M, Pérez M, Fabra JM, Picado C.** Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells. Respir Med 2001;95:408-14.
45. **Carayol N, Crampette L, Mainprice B, Ben-Soussen P, Verrecchia M, Bousquet J, Lebel B.** Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by mizolastine. Allergy 2002;57:1.067-70.
46. **Kusters S, Schuligoi R, Huttenbrink KB, Rudert J, Wachs A, Szelenyi I, Peskar BA.** Effects of antihistamines on leukotriene and cytokine release from dispersed nasal polyp cells. Arzneimittelforschung 2002;52:97-102.
47. **Mullol J, Roca-Ferrer J, Güell G, Alobid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Valero A, Picado C.** Desloratadine inhibits GM-CSF secretion from nasal mucosa and polyps and eosinophil survival induced by epithelial cells. J Allergy Clin Immunol 2004;113:2.684 (Abstract).
48. **Ciprandi G, Tosca MA, Cosentino C, Riccio AM, Passalacqua G, Canonica GW.** Effects of fexofenadine and other antihistamines on components of the allergic response: adhesion molecules. J Allergy Clin Immunol 2003;112(Suppl 4):S78-82.

CAPÍTULO 5

Fisiología respiratoria nasal. Funciones y aerodinámica

Josep Maria Fabra, Juan Ramón Gras Cabrerizo, Joan Ramon Montserrat, Kataryna Kolañczak, Jacinto García, Julia de Juan

RESUMEN

La nariz cumple una serie de funciones bien conocidas como son el acondicionamiento del aire que respiramos, la fonación y la olfacción. Imprescindible es el papel que desempeña además como órgano creador de resistencias, y su consecuente repercusión en el intercambio gaseoso y en la fisiología circulatoria de la respiración. El estrecho vestíbulo fosal junto con el área turbinal son las principales creadoras de estas resistencias.

El mayor gasto de energía que requiere la respiración nasal supone un mayor volumen de entrada de aire en el pulmón. La respiración nasal, al ser más lenta y profunda, proporciona mayor tiempo de intercambio gaseoso alveolopulmonar y un mayor número de alvéolos dilatados. Todo ello proporciona una mayor superioridad fisiológica de la respiración nasal sobre la bucal.

La correcta valoración de la fisiología respiratoria nasal se basa en el conocimiento de los principios fundamentales que rigen la biomecánica de fluidos, entre los que destacan la ley de Poiseuille, que estudia el comportamiento del flujo laminar, las de Venturi y Blasius, que analizan el flujo turbulento, y los números de Reynolds y Mach por su influencia en todas ellas.

Evidentemente, para que la nariz pueda realizar estas funciones de calentamiento, humidificación y filtrado del aire es indispensable el buen funciona-

miento de la secreción nasal por parte de las células caliciformes y glándulas seromucosas, una efectiva vascularización nasal, una fase de congestión-descongestión alternante de los cornetes y zonas eréctiles del tabique (ciclo nasal) y una actividad coordinada de la función ciliar.

BASES FISIOLÓGICAS

Introducción

Al revisar la literatura sobre la fisiología de la respiración nasal se aprecia el especial énfasis con que son tratados todos los conceptos relacionados con el papel que representa la nariz en el acondicionamiento del aire, en la fonación y en la función específica de la olfacción, y se habla muy poco de la nariz como órgano creador de resistencias capaces de modificar tanto el flujo nasal como las presiones subatmosféricas intratorácicas, que influirán de una manera decisiva en el intercambio gaseoso en el ámbito pulmonar y en la fase circulatoria de la respiración.

A pesar de que las resistencias nasales constituyen el 50% de las resistencias de todo el árbol respiratorio, el hombre quiere respirar por la nariz, y ello es así porque ésta desempeña un importante papel, tanto como acondicionadora del aire, por todos admitido, como de punto de partida de una serie de resistencias y reflejos que no solamente tienen una importantísima relación en la ventilación-perfusión, sino también con el sistema límbico, que juega un importante papel en la sensación subjetiva de bienestar.[1]

Vías aéreas. Regulación del flujo aéreo

Las características aerodinámicas de la columna de aire que pasa a través de la luz de las fosas nasales vienen condicionadas por factores estáticos invariables, determinados por la conformación anatómica constante, que delimitan preferentemente las características de la trayectoria de la corriente aérea, y por factores dinámicos variables, en el espacio y en el tiempo, que vienen determinados por las variaciones del área de la sección de la pirámide móvil fibrocartilaginosa, producidas fundamentalmente por la movilidad de las ventanas y de la válvula y por fenómenos vasomotores, que se producen, principalmente, en el ámbito de la mucosa nasal que recubre los cornetes y determinadas zonas del tabique que influyen preferentemente sobre la dinámica del flujo que atraviesa las fosas nasales.[1-4]

La corriente aérea forma una columna de aire que se desliza en arco, en principio divergente, para luego converger al nivel de las coanas. En el momento de la inspiración, la corriente principal seguirá el meato medio, y en el de la espiración, el meato inferior y el suelo de las fosas nasales, mientras que la mucosa olfatoria se excitaría fundamentalmente con la deglución y los particulares movimientos respiratorios que constituyen el husmeo (figura 1).

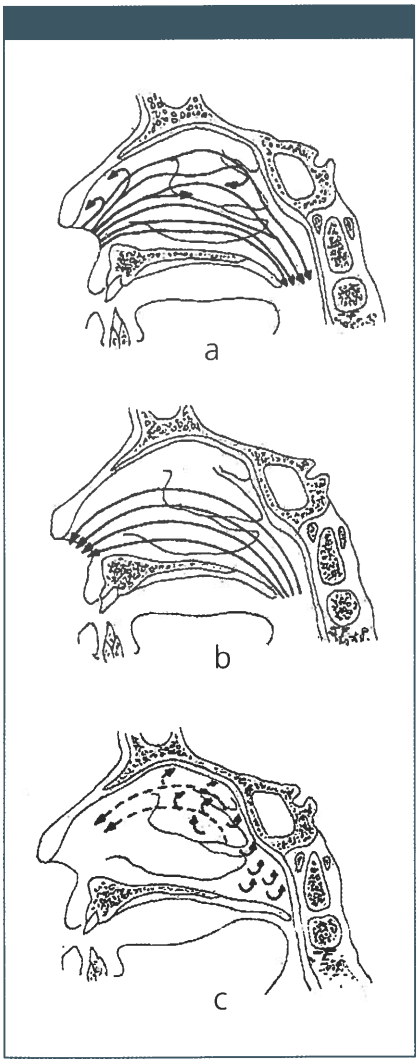


Figura 1
Trayectorias flujo aéreo. A) Inspiración. La corriente principal pasa a través del conducto nasal medio. B) Espiración. La corriente principal se desplaza por el suelo de la fosa. C) La corriente aérea alcanza la mucosa olfatoria al deglutir y husmear.

Mecánica de fluidos aplicada a las fosas nasales

La correcta valoración de la fisiología respiratoria nasal y del papel de las válvulas nasales como creadoras de resistencias exige tener algún conocimiento, aunque sea elemental, de los principios fundamentales de la hidrodinámica aplicada a las fosas nasales. La mecánica de la ventilación nasal está basada en las leyes de la dinámica de fluidos, pero se debe admitir que es muy pequeño el número de problemas de bioingeniería práctica resueltos analíticamente; así pues, el bioingeniero debe recurrir a resultados experimentales, métodos semiempíricos y simulaciones numéricas para resolver problemas que, hasta el momento presente, no ofrecen esperanza de solución analítica.[1-4]

Las fosas nasales deben ser consideradas como unas vías aerodinámicas en las que, en una respiración tranquila, el flujo es preponderantemente laminar, convirtiéndose en turbulento según el área nasal considerada y/o la fase del ciclo respiratorio que se considere.[5] La mayor turbulencia ocurre especialmente por detrás del estrecho vestibulofosal, aumentando con la velocidad y con las irregularidades anatómicas nasales.

El aire que atraviesa las fosas nasales es un fluido, y como tal no tiene rigidez. Si se considera un fluido ideal situado en un medio ideal sin rozamiento, se estará delante de un flujo estable, irrotacional, incompresible y no viscoso. En este medio ambiente ideal puede ser aplicada la ley de conservación de la energía, en la que la suma de la Energía potencial (Ep) y de la Energía cinética (Ec) es constante (ecuación de Bernoulli). El estado de un fluido en cualquier punto puede determinarse con cuatro cantidades en las que la energía potencial es la suma de la energía de la presión estática Ps más la energía resultante de la gravedad, mientras que la energía cinética viene dada por la velocidad $1/2\ r\ V^2$. Como la fuerza de la gravedad al nivel de la nariz es desde el punto de vista físico infinitamente pequeña, ya que la diferencia de altura entre la ventana nasal y la coana tiende a cero, la fórmula de la ecuación quedará reducida a:

$$Ps + 1/2\ \rho\ V^2 = Ps + Pd = \text{constante}$$

En la que:

Ps = Presión estática
Pd = Presión dinámica

Si el gradiente de presión o la velocidad de las moléculas del aire no es demasiado grande, se instaura un flujo laminar que se rige por la ley de Poiseuille:[5-8]

$$\Delta p = \frac{32\ l\ \rho\ V}{Re\ 2r\ s^2}$$

Donde,

l = longitud de la conducción
ρ = densidad
r = radio
s = sección (π r^2)
V = flujo
Re = número de Reynolds

En la anterior ecuación todas las incógnitas son conocidas, excepto el número de Reynolds, que viene dado por la fórmula:

$$Re = V\ 4\rho / \pi\ r^2\ \eta$$

En la que:

η = coeficiente de viscosidad dinámica

Si sustituimos el valor de Re en la fórmula del Δp, tendremos como fórmula final:

$$D\ p = \frac{V\ 8\ l\eta}{\pi\ r^2}$$

En esta fórmula debe destacarse la importancia crítica que tiene el radio del conducto, ya que si el radio se reduce a la mitad, como es inversamente proporcional a la resistencia y está elevado a la cuarta potencia, ésta aumenta 16 veces, mientras que duplicando la longitud, la resistencia, que es directamente proporcional, sólo se duplica. Tanto al estudiar el parámetro densidad como el parámetro viscosidad dinámica η de las fórmulas, se ha de considerar el valor de un parámetro aerodinámico de la más alta jerarquía para poder comprender tanto el comportamiento del aire conducido por las fosas nasales como para comprender el comportamiento aerodinámico de las fosas nasales en las pruebas rinomanométricas; nos referimos al número de Mach.[8,9]

Mach demostró que para velocidades del aire mucho más pequeñas que la velocidad local del sonido, en función esta última de magnitudes termodinámicas como la presión, densidad, temperatura, etc., aquél se comporta físicamente como un líquido incompresible de baja viscosidad. Si se expresa matemáticamente, se diría que el número de Mach es igual a la relación existente entre la velocidad característica de un fluido v_o y la velocidad local del sonido v_s, esto es: $M = v_o / v_s$. Los resultados experimentales obtenidos en tubos aerodinámicos con modelos a escala pueden extrapolarse en cierta manera a la aerodinámica nasal.[8,9]

El aire en nuestras latitudes ha de ser considerado como un gas totalmente incompresible, cuando su velocidad característica permanezca por debajo de los cien metros por segundo. Cuando la velocidad del flujo de la corriente

aérea aumenta, y consecuentemente el número de Reynolds aumenta sobre la velocidad crítica superior, el flujo se convierte en turbulento. El flujo laminar pasa a ser turbulento a una determinada velocidad crítica, superior a aquélla en la cual el flujo retorna a la condición de laminar. La primera velocidad se llama *velocidad crítica superior*, y la segunda *velocidad crítica inferior*. El número crítico de Reynolds es en gran parte función de la geometría de los límites, aunque todos los números críticos de Reynolds han de ser determinados experimentalmente, ya que, debido a los complejos orígenes de la turbulencia, aún no se han desarrollado métodos analíticos para predecirlos.[10,11] Cuando el flujo es turbulento, se aplica la ecuación de Blasius, en que:

$$\Delta p = \frac{0{,}316\, l\, \rho\, V^2}{Re^{1/4}\, 2\pi r^2\, r^5}$$

O de manera simplificada:

$$R = \frac{\Delta p}{V^{1{,}75}}$$

El flujo de un fluido real es mucho más complejo que el de un fluido ideal debido a los fenómenos causados por la existencia de la viscosidad. Ésta induce resistencia al movimiento al causar, entre las partículas del fluido y entre éstas y las paredes limítrofes, fuerzas de fricción. Para que el flujo tenga lugar, ha de realizarse trabajo contra estas fuerzas resistentes y durante el proceso se convierte la energía en calor. La inclusión de la viscosidad permite también la posibilidad de la existencia de dos regímenes de flujo físicamente diferentes y, además, al ocasionar flujos secundarios, se producen situaciones completamente diferentes a las que ocurren en un fluido ideal. También, los efectos de la viscosidad sobre la ley de fricción logarítmica del *perfil de velocidad* (Prandtl 1933) invalidan la suposición de la distribución uniforme de la velocidad.[6-8] Un fluido en el centro de un tubo se desplaza a una velocidad doble de la velocidad media. La velocidad de cada lámina viene dada por la siguiente ecuación:

$$v_r = 2\, v\, (1 - r^2 / R^2)$$

Donde:

v_r = velocidad de una lámina en función del radio r
R = radio del tubo
r = radio de la lámina
v = velocidad media

El concepto de un número de Reynolds crítico que delimita los regímenes de flujo laminar y turbulento es, sin duda, útil para promover una generalización concisa en lo que respecta a ciertos fenómenos del flujo.

Aplicando este concepto de flujo de cualquier fluido en tubos cilíndricos, se puede predecir que si Re es menor de 2.100, el flujo será laminar y si es mayor de 4.000 será turbulento. Hay que remarcar que el número de Reynolds es en gran parte función de la geometría de los límites. En tubos lisos, el número de Reynolds crítico inferior sería de 2.320. Utilizando material anatómico y aplicando los criterios físico-matemáticos precedentes con un flujo medio de 25 litros por minuto, se encontró un número de Reynolds para cada orificio coanal de 1.335 y para cada estrecho vestíbulo-fosal de 3.220.[6-11] Incluso sin ningún otro tipo de consideración, estos cálculos sugieren que no encontraremos flujo puramente laminar a este nivel. La nariz, sin embargo, no es un tubo recto y liso, por lo que la situación a este nivel es mucho más compleja y viene agravada porque: 1) la corriente aérea no es constante, sino oscilante, siguiendo en ciclo respiratorio; así pues, el fenómeno que implica el incremento o decremento del flujo es el resultado de la ganancia o la pérdida de energía cinética causada por una adicional caída de presión; 2) la circunferencia de la sección del tubo no es circular, sino irregular; y 3) la trayectoria de la corriente aérea nasal no es recta sino curvada. Todo ello justifica un incremento de la presión adicional.

El vestíbulo nasal, el estrecho vestíbulo fosal y la fosa nasal configuran una tobera convergente-divergente que, en relación con las variaciones de presión, la temperatura, la densidad, el número de Mach, etc. puede influir, en cierta medida, en la velocidad del flujo. Si un flujo que es inicialmente subsónico o está en reposo se acelera a velocidades supersónicas, el conducto inicialmente debe ser convergente para acelerar al flujo subsónico y luego divergente para acelerar al flujo supersónico. Este patrón implica que el área de sección del conducto es mínima cuando el flujo es sónico. Esto es consistente con el requisito de que el número de Mach sea igual o superior a 1. La columna de aire que atraviesa las fosas nasales se comporta como un fluido incompresible, ya que el número de Mach es inferior a la unidad, pero cabe señalar que no todos los flujos a través de toberas convergentes-divergentes se aceleran a velocidades supersónicas (figura 2). En la aerodinámica nasal se podría aplicar la ecuación de Euler, según la cual la presión aumenta cuando disminuye la velocidad tanto si el flujo es subsónico o supersónico.[6-8] De manera muy esquemática se podría aceptar como aplicable en la dinámica nasal la siguiente fórmula:

$$V_f = V_i\ 1{,}46\ K$$

En la que:

V_f = flujo final
V_i = flujo inicial
1,46 = factor de corrección
K = constante

Si consideramos todas las múltiples variables que nos encontramos en el ámbito de la nariz: expansiones, compresiones, aceleraciones angulares,

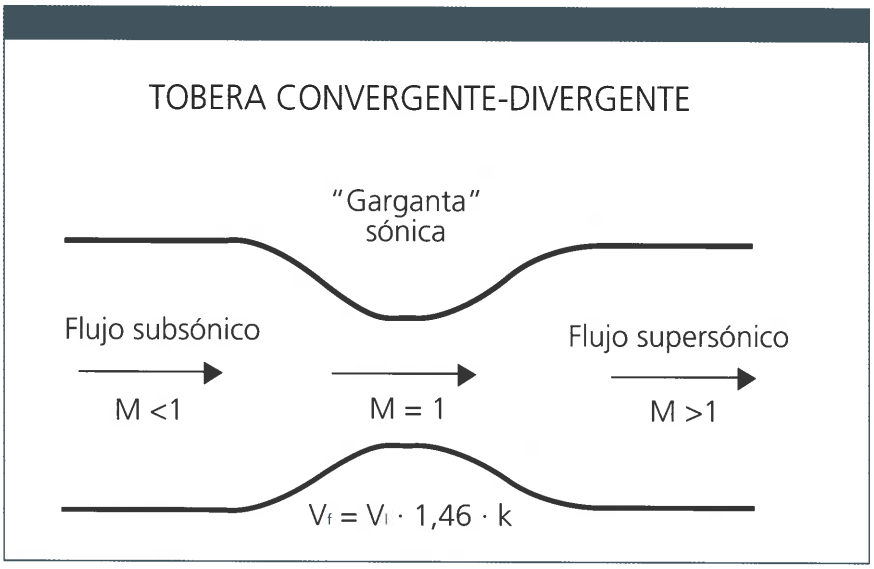


Figura 2
Tobera convergente-divergente.

cambios de temperatura y humedad relativa, etc., que se dan entre las ventanas nasales y las coanas, comprenderemos fácilmente la imposibilidad de desarrollar una fórmula matemática precisa que pueda implicar a todos estos parámetros.

Fischer,[12] en 1969, ideó un modelo de nariz artificial en el que se podía cambiar la forma de la pirámide nasal, del tabique y de los cornetes, y demostró que la resistencia nasal sólo puede ser experimentalmente estudiada midiendo el incremento de presión Δp y el flujo V utilizando la siguiente fórmula:

$$R = \frac{\Delta p}{V^n}$$

En la que *n* tiene que ser calculada a partir del valor Dp / V representado sobre un eje de coordenadas, siguiendo la fórmula:

$$n = \frac{\log (\Delta P_2) - \log (\Delta P_1)}{\log V_2 - \log V_1}$$

Por ejemplo, para un flujo entre 150 y 250 cm^3/seg, tanto para la inspiración como para la espiración, el valor de *n* sería (figura 3):

$$n = \frac{\log 100 - \log 40}{\log 250 - \log 150} = \frac{2 - 1{,}6021}{2{,}3979 - 2{,}1761} = \frac{0{,}3979}{0{,}2218}$$

$n = 1, 793585$, es decir $n \cong 1{,}80$

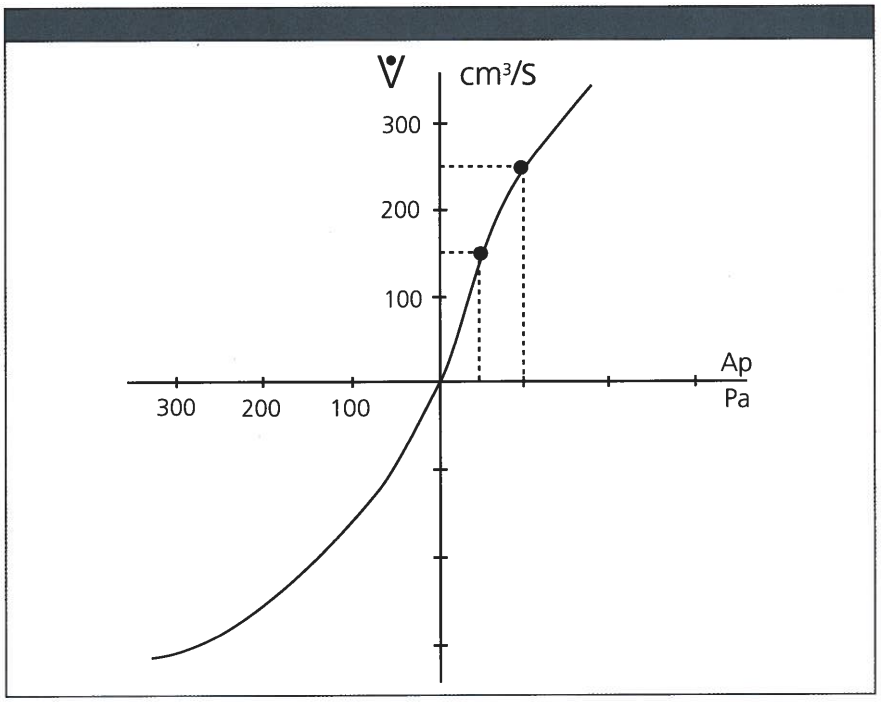


Figura 3
Representación sobre un eje de coordenadas de la relación Δp / V.

Cuando el valor de *n* es conocido para un determinado flujo, se puede calcular la resistencia de la correspondiente fosa nasal. Para poder calcular la resistencia total se deben considerar las fosas nasales como si estuvieran montadas en paralelo. Así pues:

$$1/R_t = 1/R_i + 1/R_d$$

En la que:

Rt = resistencia total de ambas fosas nasales
R_i = resistencia de la fosa nasal izquierda
R_d = resistencia de la fosa nasal derecha

Despejando:

$$R_t = \frac{R_i R_d}{R_i + R_d}$$

En resumen, de todas las leyes y principios fisiomatemáticos que rigen la biomecánica de fluidos y regulan el flujo aéreo que atraviesa las fosas nasales, debemos destacar la ley de Poiseuille, que estudia el comportamiento del flujo laminar, las de Venturi y Blasius, que analizan el flujo turbulento y los números de Reynolds y Mach, por su decisiva influencia en todas ellas. La nariz normal se caracteriza por poseer unos caminos semejantes a hendiduras, donde el aire mantiene un íntimo contacto con la mucosa nasal. Las corrientes de aire que tienen lugar durante una respiración nasal normal y

tranquila son de tipo laminar, convirtiéndose en turbulento según el área nasal o la fase de la respiración que se considere. La turbulencia ocurre de manera especial por detrás del estrecho vestíbulo fosal, aumenta con la velocidad del aire, con las irregularidades de configuración de las paredes nasales y con las áreas de las secciones transversales de las narices anormalmente amplias. En un sistema de hendiduras tan complicado como el de las fosas nasales, con sus múltiples cambios de sección y superficies irregulares en sus paredes, es muy difícil determinar con exactitud las características del flujo. En todo el árbol respiratorio, desde la nariz hasta el alveolo, es probable que sólo ocurra un flujo laminar puro en las vías aéreas muy pequeñas, donde el número de Reynolds es muy bajo y un flujo turbulento puro, en la tráquea, durante el ejercicio físico violento, cuando las velocidades de la corriente aérea son muy altas.[1-3,29]

Ciclo nasal

El flujo aéreo nasal viene regulado por un mecanismo fisiológico que afecta al área de sección de las fosas nasales: nos referimos al ciclo nasal. Los cornetes se comportan como cuerpos eréctiles, que se congestionan y se descongestionan según un ciclo fisiológico. El ciclo nasal se define como una congestión-descongestión alternante de los cornetes nasales y de las zonas eréctiles del tabique capaz de producir variaciones de la compliancia del orden del 20% o más.[13,14] A pesar de la existencia de esta alternancia, presente entre un 21 o un 80% según los autores,[15,16] entre una fosa que respira y otra fosa que descansa, las personas normales no tienen una sensación subjetiva de obstrucción nasal, ya que el valor de la suma de las compliancias de la fosa derecha e izquierda se mantiene relativamente constante.

El periodo del ciclo nasal normal depende de las condiciones climáticas exteriores, de la posición, de la edad y de las características individuales del sujeto. El ciclo nasal es más activo y evidente en jóvenes y disminuye con la edad. Aunque el mecanismo de control es totalmente desconocido, se podría pensar que el ciclo nasal es mantenido por las interconexiones de los centros vegetativos periféricos, con los ganglios esfenopalatino y estrellado, de manera que, al aumentar el tono de un lado, se registra una disminución del otro. Los dos centros periféricos han de estar regulados por un "centro" autónomo central, que estaría situado en el hipotálamo; mediante un aumento o disminución del tono, aumentaría o disminuiría la compliancia nasal, de acuerdo con las necesidades de captación de oxígeno o de eliminación de dióxido de carbono del organismo.

La explicación teleológica de la existencia de dos narices, derecha e izquierda, tanto desde el punto de vista anatómico como del funcional y mecánico, vendría avalada fundamentalmente por dos hechos: uno mecánico, que da un significado especial a que la resistencia total sea menor a la suma de las resistencias de cada una de las fosas nasales por separado (es decir, la existencia del septo aumenta la compliancia del sistema); y otro funcional,

en el que la alternativa cíclica permitiría dar reposo a una fosa nasal favoreciendo la recuperación de las glándulas serosas y seromucosas, y la regeneración del epitelio respiratorio nasal, que sufriría una metaplasia que transformaría el epitelio pseudoestratificado ciliado en un epitelio de transición escamosa.[17,18]

Resistencias nasales

El estrecho vestíbulo fosal, junto con el área turbinal, son zonas valvulares que repercuten aerodinámicamente regulando el movimiento de la columna aérea en una dirección determinada, su velocidad y, consecuentemente, el volumen minuto del aire circulante. Ambas zonas valvulares son las principales creadoras de las resistencias fisiológicas que juegan un importante papel en la ventilación-perfusión y el intercambio gaseoso alveolar, así como en la relación flujo sanguíneo ventilación.[17-20]

La respiración nasal requiere un mayor gasto de energía que la respiración bucal. El trabajo total, durante la respiración nasal, es más del doble que el trabajo total durante la respiración bucal. Este mayor esfuerzo supone un mayor volumen de entrada de aire en el pulmón, porque el fuelle pulmonar está obligado a crear una mayor presión negativa intratorácica para vencer las resistencias nasales, lo que, secundariamente, disminuye la frecuencia respiratoria. Ogura et al.[24] reconocen que la superioridad fisiológica de la respiración nasal sobre la bucal se debe, entre otras razones, a que la respiración nasal es más lenta y profunda, proporciona más tiempo para que tenga lugar la mezcla de gases y permite un intercambio gaseoso máximo a nivel del alveolo pulmonar. Por otro lado, una respiración más lenta y profunda dilata una mayor cantidad de alveolos periféricos y permite que la sustancia surfactante pulmonar se distribuya mejor, previniendo, de esta manera, la atelectasia alveolar. Se podría pensar que el menor volumen respiratorio de la respiración bucal se supliría aumentando la frecuencia respiratoria, y probablemente sería así si no fuera por la existencia del espacio muerto anatómico. A modo de ejemplo, en condiciones basales, el volumen corriente es de 500 c.c y el número de respiraciones por minuto es de 15. El volumen de aire total, cada minuto, en una dirección, es de 500 c.c multiplicado por 15 veces por minuto, lo que es igual a 7.500 c.c/min, cifra que determina el volumen minuto ventilatorio. De los 500 c.c. de aire inspirado, 150 c.c. permanecen en las vías aéreas sin participar en el intercambio gaseoso. Es lo que se conoce como espacio muerto anatómico. Sólo 350 c.c. de aire ingresan en el volumen alveolar en cada inspiración, lo que equivale a 5.250 c.c. de ventilación alveolar efectiva por minuto[19-21] (figura 4). Estos cálculos corresponderían a una persona de unos 70 Kg en condiciones basales, pero si se incrementan las necesidades de oxígeno por aumento, por ejemplo, de la actividad muscular, entonces se puede aumentar el volumen alveolar aumentando o bien el factor frecuencia, o bien el factor volumen, pero considerando la existencia del espacio muerto los resultados no serán los mismos.

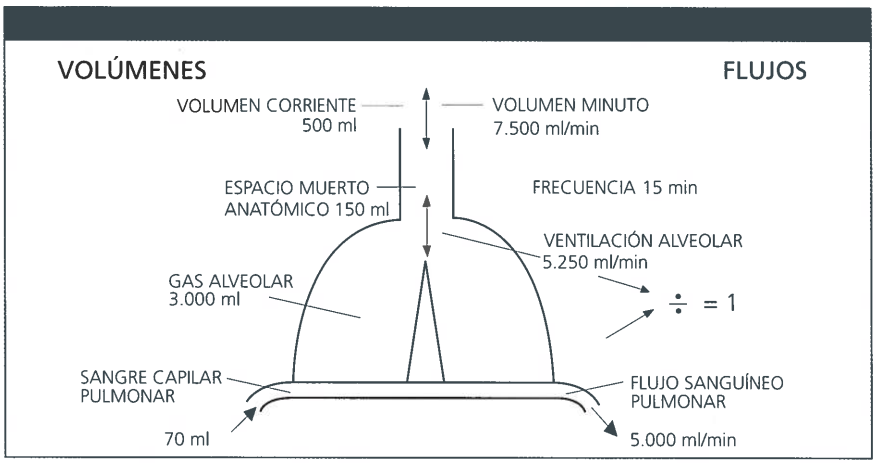


Figura 4
Diagrama pulmonar con los volúmenes y flujos basales (esquema de West modificado).

El intercambio de gases se realiza en el pulmón por difusión pasiva simple, es decir, desde un sitio de alta presión parcial hacia otro de baja, siguiendo las leyes de difusión de Fick. La rapidez con la que un gas difunde a través de una membrana de tejido es directamente proporcional a la superficie y a la diferencia de presión, e inversamente proporcional al espesor de la membrana. Si se acepta que la superficie de la barrera hematogaseosa es de entre 50 y 100 m^2 y que su espesor no llega a media micra, se comprende fácilmente que se está ante unas condiciones anatómicas idóneas para que se realice esta difusión. Además, la velocidad de difusión es directamente proporcional a una constante que depende de las características de la membrana y de cada gas en particular. Esta constante de difusión es directamente proporcional a la solubilidad del gas e inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular. Esto significa que el CO_2 difunde a una velocidad 20 veces superior a la del O_2 a través de la membrana pulmonar, porque su solubilidad es mucho mayor, mientras que su peso molecular no difiere en gran manera.[19-21]

Expresando matemáticamente lo que se acaba de enumerar en la ecuación:

$$V = D \ S/E \ (P1-P2)$$

En la que:

V = velocidad de difusión
D = constante de difusión
S = superficie de la membrana
E = espesor
P1-P2 = diferencia de concentración de gas entre los dos lados de la membrana

Por otro lado, la constante de difusión D es directamente proporcional a la solubilidad So e inversamente proporcional al peso molecular Pm según la ecuación D = So/Pm. Se ha visto que el intercambio de gases depende de

varios factores, unos que son constantes y que no podemos modificar, como la solubilidad, el peso molecular y el grosor de la membrana, y otros que son variables, como la humedad relativa y la temperatura, que a nivel alveolar llegan a tener un valor constante y, sobre todo, las diferencias de presión.[19-22]

Durante la respiración en reposo, en el momento de la espiración, el pulmón recupera pasivamente, por su elasticidad, el volumen primitivo, creando una presión positiva que expele el aire contenido en su interior. Durante la respiración de esfuerzo, esto se logra por la compresión activa de la caja torácica. De esto se deduce que la fase fundamental de la hematosis no es la de la inspiración, cuando la presión del gas alveolar es negativa y la mezcla entre el aire residual y el aire fresco no está hecha, sino la de los primeros momentos de la espiración, cuando las presiones alveolares son positivas. Así que todo lo que en cierta medida y dentro de unos límites contribuya a aumentar estas presiones intraalveolares facilita la hematosis. Las resistencias nasales, en el momento de la inspiración, obligan a dilatar una mayor cantidad de alveolos periféricos y, en el momento de la espiración, al dificultar la salida del aire espiratorio, facilitan la difusión del oxígeno, como hemos visto al detallar la ley de Fick. Además, el freno a la salida del aire espiratorio facilita la mezcla del aire alveolar residual con el aire fresco inspiratorio. La inspiración se inicia con una dilatación del bronquiolo. En el momento A de la figura tres, la presión aérea del alveolo es positiva, frente a la negativa del bronquiolo. Como gracias a las resistencias el aire atmosférico no puede precipitarse dentro del árbol respiratorio, el aire alveolar estará en el bronquiolo y se mezclará con el inspiratorio, mezcla que, en el momento B, entrará en el alveolo para iniciar la hematosis. Al final de la inspiración se inicia una contracción bronquiolar, y con ella la espiración. En este momento C el alveolo no tiene suficiente presión positiva para vencer las resistencias nasales, y ello fuerza la difusión del oxígeno alveolar hacia el lado hemático de la membrana. Durante el momento D la presión alveolo-bronquial positiva vence las resistencias y el aire es espirado (figura 5). Este esquema de Negus[23-26] que se acaba de describir explica también el hecho de que individuos con una capacidad funcional reducida pueden mantener una mejor capacidad ventilatoria pulmonar respirando por la nariz que por la boca.

Las resistencias nasales influyen, además, en la fase circulatoria de la respiración. En el lado hemático de la membrana alveolar, el flujo capilar pulmonar total es igual al gasto cardiaco, es decir, 5.000 c.c./min (figura 4). Es importante destacar que el volumen total de gas fresco (ventilación alveolar) y el volumen de sangre fresca (flujo sanguíneo pulmonar), conducidos a la membrana alveolar por minuto, son aproximadamente iguales, por lo que la relación ventilación / perfusión es igual a 1 en condiciones fisiológicas. El volumen minuto auricular derecho, tanto en reposo como en actividad muscular, es ayudado considerablemente por el efecto aspirante de las presiones subatmosféricas intratorácicas sobre la sangre venosa sistémica. Si se piensa en el papel que juegan las resistencias nasales en la

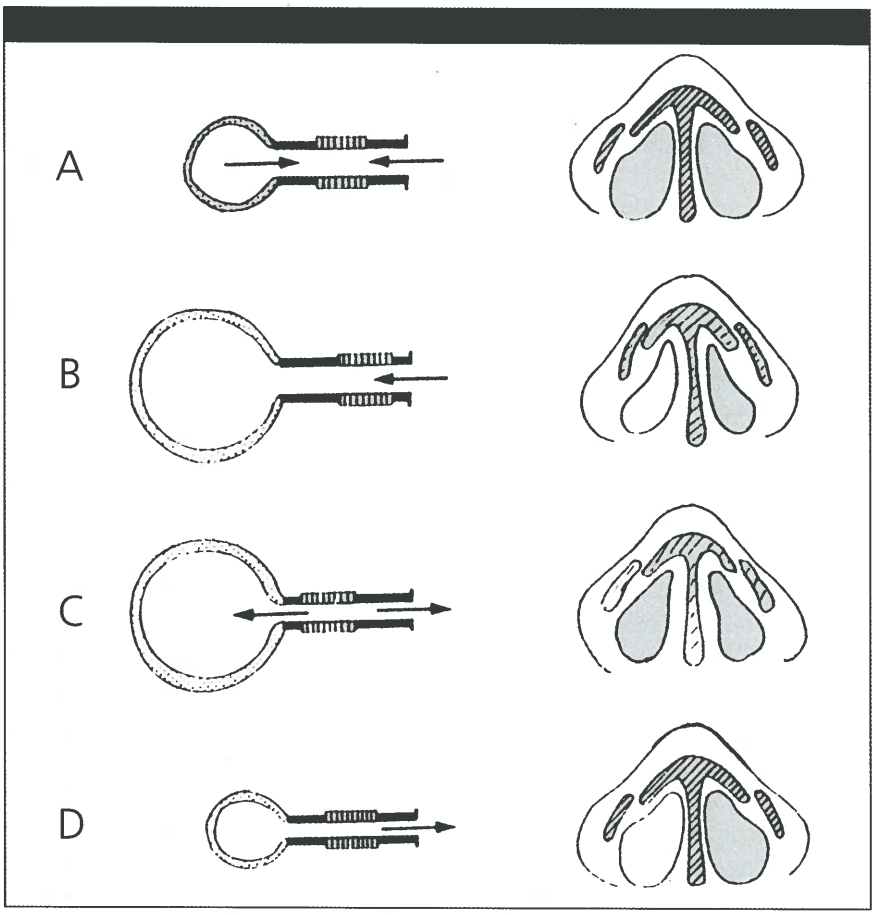


Figura 5
Esquema de Negus, en el que se pueden ver los cuatro tiempos de la respiración (véase texto).

mecánica de la respiración, fácilmente se comprende otra de las ventajas de una correcta respiración nasal.[19-22]

A pesar de que, indiscutiblemente, la respiración nasal es más fisiológica que la bucal, y que una correcta conductancia nasal se acompaña de una mejor presión parcial de O_2 y de una mejor eliminación del CO_2 en los alveolos pulmonares, en los ejercicios violentos y en los grandes esfuerzos musculares se tiene que jadear para conseguir y mantener el volumen minuto necesario para la nueva situación metabólica. Se ha dicho que se trata de una claudicación circulatoria más que ventilatoria, pero, además, se cree que también se podría explicar como un atavismo filogenético que se pondría en marcha como un mecanismo coadyuvante a la pérdida del calor generado por el esfuerzo muscular. Este fenómeno se inicia probablemente al nivel de los centros termorreguladores hipotalámicos, estrechamente relacionados con el centro neumotáxico de la protuberancia. Esta inspiración y espiración rápida hacen que haya un gran volumen de aire que entra en contacto con las vías aéreas superiores, enfriándolas por la absorción de calor secundaria a la evaporación del agua que moja sus superficies. Por otro lado, el jadeo no eleva considerablemente la ventilación alveolar, porque cada movimiento respira-

torio es mucho más superficial que durante la respiración nasal y una gran parte del aire que llega a los alveolos procede del espacio muerto anatómico, con lo que se evita una pérdida excesiva de CO_2 y, secundariamente, una alcalosis hiperventilatoria.[19-22]

En el automatismo de los centros respiratorios interviene un complejo juego de quimio y presorreceptores, reflejos propioceptivos y reflejos nasopulmonares. Estos reflejos reguladores de la respiración, en el ámbito nasal, utilizan el trigémino, pero también el olfatorio, como nervios aferentes. Los estímulos emigran a través del centro respiratorio del bulbo raquídeo, en el arco eferente, hacia los nervios intercostales, vago y frénico. Una forma especial muy importante es la representada por el reflejo tusígeno, que no parte solamente de las fibras sensitivas del vago, sino que también puede tener su origen en las trigémico nasal. En la rama eferente actúan, junto a los nervios de la musculatura respiratoria, el vago, facial, trigémino, glosofaríngea e hipogloso. Un reflejo protector muy similar es el reflejo del estornudo.

Calentamiento y humectación

El acondicionamiento comprende dos funciones: calentar y humidificar el aire inspirado y enfriar y secar el espirado. Según los fiables y convincentes experimentos de Ingelstedt,[27] que colocó un microsicómetro en el espacio subglótico mediante una punción en la membrana cricoidea, se demostró que el aire inspiratorio al nivel de la subglotis está más caliente y más húmedo si respiramos por la nariz que si lo hacemos por la boca. Las bases anatomopatológicas que justifican esta superioridad son:

1. La estrechez de las cavidades nasales que asegura un máximo contacto del flujo aéreo, parcialmente laminar, con la mucosa nasal que tapiza las cavidades.
2. Un flujo sanguíneo rápido a través de las anastomosis arteriovenosas de los cornetes.
3. La existencia de los sinusoides venosos, que permiten variaciones rápidas de la luz nasal al cambiar la temperatura y la humedad del aire ambiental.
4. La rica distribución de glándulas serosas anteriores, localizadas por detrás del estrecho vestíbulo fosal y que durante la inspiración, por un efecto Venturi, atomizará la secreción acuosa. Además del abundante aporte líquido desde las glándulas seromucosas, las células caliciformes, la trasudación y las lágrimas.
5. La condensación del vapor de agua, transportado por el aire espirado en la parte anterior de la nariz, que posee una temperatura de 3 a 4°C inferior a la de los pulmones.
6. Y, finalmente, la preponderancia de un flujo laminar.

Las cavidades nasales no sólo poseen una gran habilidad para calentar y humidificar el aire inspirado, sino también para recuperar la energía calórica y el vapor de agua durante la espiración. Con una cierta constancia, las fosas

nasales son capaces de calentar el aire inspirado hasta temperaturas de 32-34°C. Entre estos dos valores, oscila la fina regulación térmica, siempre que la temperatura exterior no sea inferior a los 8°C ni superior a los 4°C. Este proceso tiene una duración de 1-2 segundos en relación con la velocidad de la corriente de aire. En la espiración, la nariz recupera unos 4°C, ya que el aire llega a la hipofaringe a 35-36°C. Y, al salir por las ventanas nasales, a 31-32°C.[3,17,18,23,25,27]

El grado de humedad del aire inspirado está sometido a fuertes oscilaciones y queda ampliamente saturado de vapor de agua en su trayecto hacia los bronquios, proporcionando las secreciones nasales aproximadamente la mitad del agua necesaria. Por ejemplo, a 25°C de temperatura ambiental y con un 35% de humedad relativa, se consigue un grado de saturación del 79% en el espacio nasofaríngeo, llegando a ser al nivel de la laringe y de la tráquea del orden del 95-98%.

Transporte mucociliar. Filtración y mecanismos defensivos

El transporte mucociliar depende fundamentalmente de dos funciones: la producción de secreciones y la actividad ciliar. La secreción nasal normal se considera que está constituida por una mezcla de material mucoso procedente de las células caliciformes y de las glándulas seromucosas, trasudado del plasma, agua condensada a partir del aire espirado y lágrimas. Esta secreción, cualitativamente, está compuesta por agua en un 95-98%, electrolitos en un 1~2% y un 2,5-3% de mucina. El término bioquímico de mucina, que es una glucoproteína con una alta proporción de carbohidratos (más del 40%), es casi sinónimo al término físico moco. La mucina forma largos hilos o fibras, que explican las propiedades viscosas y elásticas de secreción. Otras sustancias activas son: proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina y proteínas secretorias, entre las que cabe destacar la IgA secretoria, la lactoferrina, la lisozima y la calicreína, que son sintetizadas en las células del tracto respiratorio y que poseen, todas ellas, numerosas características de protección activa. Aparte de estas propiedades activas de la secreción, se le atribuyen una serie de propiedades pasivas, precisamente la de constituir un medio nutricio poco apropiado para las bacterias, así como un efecto de inmovilización mecánico.[3,17,18,23,25,27]

Prevalece la hipótesis de que las secreciones se depositan sobre la mucosa en dos capas, una inferior o serofluida, en cuyo ambiente los cilios pueden moverse con rapidez, y otra exterior, que constituye una película viscosa que descansa sobre los cilios y que capta las partículas de polvo en su movimiento de traslación hacia la rinofaringe.

El flujo de las secreciones es consecuencia de la actividad ciliar. El movimiento de un cilio consiste en un rápido impulso en dirección delantera y un impulso lento de retorno, siendo su duración relativa de 1:3. Dentro de un área mucosa limitada, todos los cilios se mueven coordinadamente en la misma

dirección, pero no al mismo tiempo, constituyendo una onda activa, similar a un campo de cereales ondulado por el viento. Los cilios se mueven de forma sincrónica, formando ondas metacrónicas. Los cilios son estructuras extremadamente activas, que se mueven de forma constante, con una frecuencia de 2 a 12 movimientos por minuto. La velocidad media del flujo de moco de la nariz normal es de, aproximadamente, 5 mm/min, oscilando desde 0 a 20 mm/min. Por consiguiente, las partículas inhaladas son eliminadas de la nariz en un plazo de 10 a 15 min.[3,17,18,23,25,27,28]

El hombre inhala, aproximadamente, en condiciones de vida normal, 10.000 litros de aire cada día. Este aire contiene una gran cantidad de partículas en suspensión y no es de desear que lleguen a las delicadas estructuras alveolares, que pueden resultar lesionadas con facilidad. Además, la limpieza alveolar de partículas es un proceso lento, de aproximadamente 60 a 120 días de duración. La nariz actúa, pues, como primera línea de defensa del aire ambiental. Las partículas de polvo que son capaces de pasar la burda barrera que suponen las vibrisas y el estrecho vestíbulo fosal pueden ser retenidas por la secreción nasal. Desde el punto de vista aerodinámico, las partículas superiores a 1 micra son retenidas en proporción directa a su talla y la calidad del flujo nasal. En la captación de las partículas del tamaño de 1 micra o menos, jugaría un papel más importante el efecto electrostático y la sedimentación. El flujo turbulento facilita el choque de las partículas de más de 1 micra contra la capa de moco. El flujo laminar, más en contacto con las paredes nasales, facilitaría la captación por efecto electrostático y gravitatorio. Es evidente que una proporción de pequeñas partículas de 1 micra o menos entra y sale de la nariz en cada ciclo respiratorio, sin depositarse en ninguno de los segmentos del aparato respiratorio.[3,17,18,23,25,27,28]

Fisiología de los senos paranasales

No existe una explicación satisfactoria del papel que desempeñan los senos paranasales en el contexto de la mecánica respiratoria y del acondicionamiento del aire que respiramos. Probablemente, su función varíe según la etapa del desarrollo filogenético que se considere. Es probable que en los mamíferos macrosmáticos servirán para incrementar la superficie del área olfatoria, puesto que sus complejas cavidades están recubiertas fundamentalmente por pituitaria olfatoria. En los seres humanos, mamíferos microsmáticos, estas cavidades que derivan embriológicamente de las fosas nasales son mucho menos complejas y están recubiertas por mucosa respiratoria que se asemeja a una mucosa nasal de menor espesor; en la mayoría de los casos falta la membrana basal; poseen normalmente una lámina propia muy delgada, con escasos vasos, menos elementos celulares y elásticos, menos glándulas, así como una inervación más escasa. Estas particularidades de la mucosa que tapiza los senos y las características anatómico-fisiológicas de los ostiums justifican su discreta participación en el acondicionamiento del aire que respiramos, aunque probablemente, desde el punto de

vista de la mecánica de fluidos aplicada a las fosas, estas cavidades sirvan para disipar la energía excesiva debida al paro repentino de la corriente aérea dos veces en cada ciclo respiratorio. El paro brusco e inversión de la trayectoria del flujo del aire respiratorio hace que los senos paranasales se comporten aerodinámicamente como una cámara de bombeo, que bien podría representar un estímulo mecánico suficiente para su desarrollo.[3,24,29-31]

Conclusión

De todo lo que acabamos de exponer en esta esquemática revisión de la fisiología respiratoria nasal se deduce, una vez más, el importante papel que desempeña la nariz como vanguardia del aparato respiratorio, tanto acondicionando el aire que respiramos, como creando los factores de resistencia y conductancia necesarias para que la barrera hematogaseosa pulmonar pueda cumplir, en condiciones óptimas, con su función específica.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Fabra JM.** Mecánica de los fluidos en las fosas nasales. En: Abelló P, Traserra, eds. Otorrinolaringología. Barcelona: Ed. Doyma 1992;664-6.
2. **West JB.** Respiratory Physiology. 2nd edition Williams and Wilkins Company. 1981.
3. **Proctor DF.** The Upper Airways. Nasal physiologic and defense of the lungs. American Review of Respiratory Disease. 1977;115.
4. **Dishoeck HAE (Van).** The course of the inspired air. Acta Oto-laryngol 1939;27:414.
5. **Schöder W.** Nosy flows, the good, the and the devil. Abstract Book. European Rhinologic Society. Ulm, 2002.
6. **Evett JB.** Fundamentals of fluids mechanics. McGraw-Hill International Editions. 1987.
7. **Bertin JJ.** Engineering fluid mechanics. Prentice-Hall Inc. 1984.
8. **Landau L D, Lifshitz EM.** Mecánica de fluidos. Editorial Reverté, S.A. 1986.
9. **Mach E.** La mecánica. Historia crítica de su desarrollo. 1883 (cit. Landau).
10. **Reynolds O.** An experimental investigation of the circumstances which determine whether a motion of water shall be direct or sinuous and of the law of resistance in parallel channels. Phil. Trans. Roy. Soc., 1883;174(III):935-82.
11. **Reynolds O.** On the Dynamical Theory of Incompressible Viscous Fluids on the Determination of the Criterion. Phil. Trans. Roy. Soc., 1895;186:123.
12. **Fisher R.** Die Physik der Atemströmung in die Nase; Habschr. Berlín, 1969.
13. **Hasegawa M, Kern EB.** The human nasal cycle. Mayo. Clin. Proceed. 1977;52:28-34.
14. **Kern EB.** The non-cycle nose. Rhinology 1981;19:59-74.
15. **Falnagan P, Eccles R.** Spontaneous changes of unilateral nasal flow in man: a reexamination of the "nasal cycle". Acta Otolaryngol. (Stockh). 1997;117:590-5.
16. **Hanif J, Jawad SSM, Eccles R.** The nasal cycle in health and disease. Clinical Otolaryngology 2000;25:461-7.
17. **Fabra JM.** Fisiología de la respiración nasal. En: Abelló P, Traserra, eds. Otorrinolaringología. Barcelona: Ed. Doyma 1992;277-82.

18. **Fabra JM, Montserrat JR, Vergés J.** Fisiología respiratoria nasal. En: Cirugía funcional y estética de la nariz. Ponencia Oficial del 53 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. 2002;90-101.
19. **West JB.** Bioengineering aspects of the lung. 1980;3:172-90.
20. **West JB.** Ventilation/blood flow and gas exchange. 3rd ed. Blackwell Scientific Publications. Londres. 1978.
21. **West JB.** Pulmonary pathophysiology-the essentials. Williams and Wilkins Company. Baltimore. 1st ed. 1979.
22. **Cole Ph.** Nasal Airflow Resistance. Respiratory function of the upper airway. Edited by Oommen P. Mathew; Giuseppe Sant'Ambrogio. Marcel Dekker, INC. 1988.
23. **Montserrat JM.** Rinoplastia funcional y sus bases anatomofisiológicas. Ponencia oficial del VII Congreso Nacional de Otorrinolaringología. Sevilla. 1969.
24. **Ogura JM.** Harvey JE. Nasal pulmonary mechanics. Experimental evidence of the influence of the upper airway upon the lower. Acta Otolar 1971;71:123-32.
25. **Negus V.** The air-conditioning mechanism of the nose. Br Med J 1956;4963:367-71.
26. **Negus V.** Observations on the exchange of fluid in the nose rand respiratory tract. Ann Otol 1957;66:344-63.
27. **Mygind N.** Alergia Nasal. Salvat Editores, S.A. 1982.
28. **Van der Baan B.** Ciliary function. Acta oto-rhino-laryngologuique Belge. 2000;293-298.
29. **Negus V.** The comparative anatomy and Physiology of the nose and Paranasal Sinuses. London, E&S. Livingston, Ltd. 1958.
30. **Fabra JM.** Fisiología de las fosa y senos. Mecanismos de defensa. En: Suárez C y co-editores. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Editorial Proyectos Médicos S.L. 1999;367-72.
31. **Iglesias J.** Fisiología y Fisiopatología Sinusales. En: Abelló P, Traserra J, eds, Otorrinolaringología. Barcelona: Ed. Doyma. 1992;282-6.

CAPÍTULO 6

Secreción mucosa. Origen glandular y vascular

Jordi Roca, Asunción Martínez, César Picado, Joaquim Mullol

Abreviaturas usadas:

AA: Ácido Araquidónico.
Ach: Acetilcolina.
CGRP: Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina.
GM-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos y Granulocitos.
GRP: Péptido Liberador de Gastrina.
HETE: ácido hidroxi-eicosatetraenoico.
Ig: Inmunoglobulina.
LBA: Lavado broncoalveolar.
LC-1: Lipocortina-1.
LPS: Lipopolisacárido bacteriano.
NANC: No-Adrenérgico No-Colinérgico.
NEP: Endopeptidasa Neutra.
NK: Neuroquinina.
NPY: Neuropéptido Y.
PAF: Factor Activador de Plaquetas.
PCE: Proteína Catiónica de los Eosinófilos.
PG: Prostaglandina.
PMB: Proteína Mayor Básica.
RGC: Glicoconjugados Respiratorios.

LA CAVIDAD NASAL: FISIOLOGÍA Y ANATOMÍA

La función fisiológica de la cavidad nasal es calentar, humidificar y limpiar el aire inspirado para lograr un correcto intercambio de gases a nivel pulmonar. La cavidad nasal se extiende desde la cara hasta la nasofaringe y está dividida por el septo nasal. La mucosa respiratoria que recubre toda la cavidad nasal está formada por un epitelio columnar pseudoestratificado ciliado, con presencia de células caliciformes. Por debajo del epitelio, y separada por la membrana basal, está localizada la mucosa, donde se sitúan las glándulas submucosas, vénulas poscapilares y sinusoides venosos (figura 1). Estas glándulas contienen células serosas y mucosas en sus acini, los cuales están rodeados por células mioepiteliales que, al ser estimuladas, provocan la exocitosis de los productos contenidos en dichas glándulas. Las vénulas poscapilares son lugares de exudación de plasma y diapédesis de leucocitos. Los sinusoides venosos participan en la regulación del grosor de la mucosa nasal mediante un mecanismo eréctil. Los aumentos de la presión arterial en conjunción con la contracción de los capilares venosos provocan el llenado de dichos sinusoides, incrementando de esta forma el grosor de la mucosa.[1]

SP: Sustancia P.
TNF-α: Factor Necrosis Tumoral alfa.
VIP: Péptido Intestinal Vasoactivo.

SECRECIONES NASALES

Las secreciones nasales forman un gel que recubre la mucosa respiratoria. Los cilios de las células epiteliales están sumergidos en este gel y, mediante movimientos coordinados, consiguen el transporte de dichas secreciones. En condiciones fisiológicas, la mucosa nasal humidifica y limpia el aire inspirado. Las partículas inhaladas, como alergenos, sustancias tóxicas y microorganismos, son atrapados por las secreciones nasales y eliminados por deglución o por incrementos del volumen de dichas secreciones.

Las secreciones nasales están formadas por una mezcla de proteínas, glicoproteínas, agua, electrolitos y lípidos (tabla 1). El origen de los componentes de las secreciones nasales son las siguientes estructuras:[1]

Vénulas poscapilares

Son el origen de la albúmina, Inmunoglobulina G (IgG), IgM, fibrinógeno, complemento y otras proteínas plasmáticas. Mediante variaciones del flujo arterial al plexo vascular superficial se provoca un incremento en la presión

Tabla 1. Composición de las secreciones nasales

Productos de células mucosas
Glicoproteínas del moco
Productos de células serosas
Lactoferrina
Lisozima
IgA secretora y componente secretor de la IgA
Endopeptidasa neutra
Ácido úrico
Peroxidasa
Proteínas plasmáticas
Albúmina
Inmunoglobulinas IgG, IgA (monomérica), IgM e IgE
Carboxipeptidasa
Enzima conversora de la angiotensina
Kalicreína
Mediadores inflamatorios
Histamina
Prostaglandina D_2
Bradiquinina
Leucotrieno C_4
Triptasa
Proteína Mayor Básica
Proteína Catiónica de los Eosinófilos
Neurotoxina derivada de los Eosinófilos

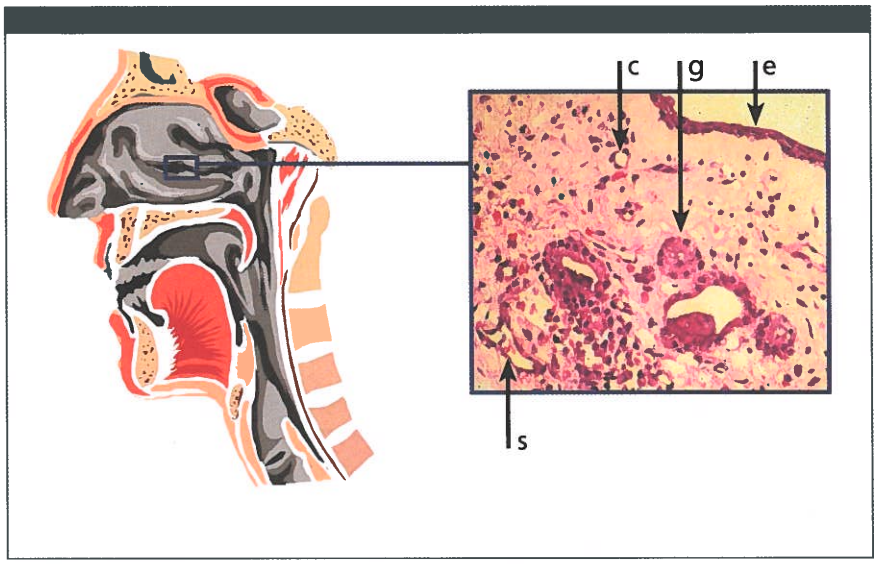


Figura 1
Histología de la mucosa nasal. En esta sección se pueden distinguir las siguientes estructuras: epitelio (e), vénula poscapilar (c), glándula submucosa (g) y sinusoide venoso (s). Tinción con eosina / hematoxilina. Aumentos x100.

hidrostática, lo que causa la exudación de plasma fuera de los vasos y de fluido intersticial a través del epitelio. Además, estas vénulas poscapilares también son lugares de diapédesis de leucocitos.

Células inflamatorias

Una de las características de la mayoría de patologías inflamatorias respiratorias es la infiltración de leucocitos en la mucosa. Estas células producen mediadores de la inflamación como prostaglandinas, leucotrienos, histamina y Proteína Catiónica de los Eosinófilos (PCE) que participan en los mecanismos de producción y mantenimiento de la inflamación tanto alérgica como no alérgica.

Estructuras glandulares

En la mucosa nasal, las principales estructuras que originan las secreciones glandulares son las glándulas submucosas (formadas por células serosas y mucosas) y las células caliciformes del epitelio.

***Secreciones de células serosas*:** incluyen diferentes proteínas con funciones antimicrobianas como la IgA secretora, lisozima, lactoferrina y peroxidasa.

1. **Inmunoglobulina A secretora.** Las células serosas no producen inmunoglobulinas, pero sintetizan un receptor de glicoproteínas (componente secretor) que se localiza en la superficie basolateral de la célula serosa. La IgA dimérica producida localmente por células plasmáticas se une al componente secretor y forma la IgA secretora. Posteriormente, es transportada a través de la célula serosa para formar parte de las secreciones glandulares.

2. **Lactoferrina.** Es una proteína que se localiza en los gránulos secretores de las células serosas. Se caracteriza por su capacidad para unirse a los átomos de hierro, reduciendo de esta forma el crecimiento de bacterias que necesitan de este elemento para su metabolismo y disminuyendo la degradación de mucinas por enzimas catalíticas que dependen del hierro.

3. **Lisozima.** Es una proteína catiónica que hidroliza las uniones entre el ácido N-acetilmurámico y la N-acetil-D-glucosamina de la pared bacteriana. Este proceso de lisis es bactericida y protege frente infecciones producidas por bacterias que entran con el aire inspirado.

4. **Peroxidasa.** Cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno a agua. La peroxidasa es activa frente bacterias, virus, hongos y micoplasmas. Como la lisozima y lactoferrina, la peroxidasa participa en la defensa frente a organismos infecciosos.

Secreciones de células caliciformes y mucosas. Estas células son el origen de las mucinas. Estas proteínas tienen dominios repetitivos ricos en treonina, serina y prolina.

En estos dominios tiene lugar un proceso de glicosilación, dando lugar a glicoproteínas de elevado peso molecular. La interacción entre las mucinas produce la viscosidad y elasticidad características de las secreciones nasales, aunque su unión con productos plasmáticos y celulares puede alterar sus cualidades reológicas.[1] Hasta el momento han sido descritos 17 genes responsables de la síntesis de mucinas.[2] Ocho de ellos (MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC7, MUC8 y MUC13) son expresados normalmente en las vías respiratorias humanas. Estas mucinas pueden localizarse como proteínas transmembrana con un corto dominio citoplasmático (MUC1, MUC4) o ser secretadas (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC7, MUC8 y MUC13). En condiciones fisiológicas, las mucinas derivadas de los genes MUC5AC y MUC5B son las más abundantes en las secreciones nasales. El patrón de expresión de las diferentes mucinas en la mucosa nasal difiere según el tipo celular (tabla 2).[3]

REGULACIÓN FISIOLÓGICA DE LA SECRECIÓN GLANDULAR NASAL

En la regulación fisiológica de la secreción glandular nasal participan el sistema nervioso parasimpático, sensitivo y simpático.

Parasimpático o colinérgico

Las glándulas submucosas presentan una abundante inervación parasimpática. Su estimulación produce la exocitosis de los neurotransmisores almacenados en las vesículas secretoras como la Acetilcolina (Ach) y el Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP).[4] El efecto de estos neurotransmisores sobre la secreción glandular es el siguiente:

Tabla 2. Expresión de las mucinas en la mucosa nasal

	EPITELIO		*SUBMUCOSA*
MUCINAS	Células epiteliales	Células caliciformes	Glándulas
MUC1	+	+	+
MUC2		+	
MUC4	+	+	+
MUC5AC		+	
MUC5B		+	+
MUC7			+
MUC8	+	+	+
MUC13	+	+	

- **Acetilcolina.** Las acciones de este neurotransmisor dependen de los diferentes subtipos de receptores muscarínicos presentes en los órganos diana. En tejidos humanos han sido identificados 5 subtipos (M_1 a M_5). En la mucosa nasal, los receptores M_1, M_2 y M_3 están localizados en glándulas, arterias y venas, mientras que en el epitelio han sido identificados solamente los receptores M_1 y M_2. Los receptores M_4 y M_5 han sido localizados alrededor de las arterias, mientras que en glándulas también hay receptores M_5.[4] Los agonistas colinérgicos como la metacolina estimulan la exocitosis serosa y mucosa en la mucosa nasal, y este efecto es fuertemente inhibido por los antagonistas M_3 y débilmente por los antagonistas M_1, sugiriendo que los receptores muscarínicos M_1 y M_3 regulan la secreción glandular de la mucosa nasal humana, y que los receptores M_3 tienen el efecto principal.[4-6]

  Las acciones de la Ach están limitadas por su degradación mediante la acetilcolinesterasa y por los receptores inhibidores M_2 de las terminaciones nerviosas. La unión de la Ach a estos receptores produce un efecto *feedback* negativo, disminuyendo la posterior liberación del mismo neurotransmisor.[4,7] Los receptores M_2 también han sido localizados por técnicas de inmunohistoquímica en las glándulas submucosas, pero estudios funcionales usando antagonistas M_2 no han demostrado su actividad, por lo que su participación en la regulación de la secreción glandular parece estar limitada a los situados en las terminaciones nerviosas.

- **Péptido Intestinal Vasoactivo.** El efecto de este neurotransmisor sobre la secreción glandular no es bien conocido, pues su efecto sobre la secreción glandular *in vitro* es diferente según el modelo experimental, siendo estimulante en mucosa nasal e inhibitorio en mucosa bronquial humana.[4,8]

Simpático o adrenérgico

Los nervios simpáticos son localizados alrededor de las arterias, venas y anastomosis arteriovenosas. Ocasionalmente, también son localizados alrededor de las glándulas. La estimulación de estos nervios provoca la exocitosis de norepinefrina sola o norepinefrina más Neuropéptido Y (NPY). Las acciones de estos neurotransmisores dependen de los receptores adrenérgicos situados en los órganos diana. Su efecto sobre la secreción glandular debe ser estudiado más a fondo, pues su acción depende del modelo experimental evaluado. En experimentos *in vitro*, usando explantes de mucosa nasal, el NPY no tiene efecto sobre la secreción glandular, mientras que los agonistas de los receptores adrenérgicos aumentan la secreción de mucinas en bronquio humano.[9-11]

Sensitivos

Los nervios sensitivos están localizados en el epitelio, submucosa, vasos y glándulas. Son clasificados en mecánicos y quimiosensitivos. Ambos participan en la detección de las condiciones del aire inhalado y en la regulación de la respuesta de la mucosa nasal frente a ciertas condiciones ambientales como la desecación y el enfriamiento, así como frente a la presencia de sustancias inflamatorias o irritantes como la histamina, bradiquinina, SO_2 y capsaicina. La activación de estas fibras por las condiciones mencionadas anteriormente provoca la liberación de sus neurotransmisores cerca de glándulas y vasos, siendo el Péptido Liberador de Gastrina (GRP), la Sustancia P (SP) y la Neuroquinina A (NKA) estimulantes de la secreción glandular nasal.[11] Este mecanismo permite una rápida respuesta a un daño o irritación local de la mucosa nasal, así como una ampliación de la respuesta inflamatoria.

El sistema nervioso formado por neuropéptidos ha sido llamado sistema No-Adrenérgico No-Colinérgico (NANC), pues su funcionalidad no es afectada cuando son bloqueadas las acciones adrenérgicas y colinérgicas de otros neurotransmisores como la Ach y la epinefrina. Del mismo modo que el sistema nervioso parasimpático y simpático, el NANC también participa en la regulación de la respuesta inflamatoria de la mucosa nasal.

Los ganglios parasimpáticos también están inervados por neuronas sensitivas, las cuales actúan como autorreceptores excitadores al estimular la despolarización de las fibras parasimpáticas. Mediante este mecanismo, al ser estimulados los nervios aferentes de una fosa nasal, se provoca un aumento de la secreción glandular en ambas fosas nasales. En este arco reflejo, las respuestas nerviosas sensitivas y parasimpáticas actúan en coordinación para estimular la vasodilatación, la permeabilidad vascular y la secreción glandular después de la irritación de la mucosa nasal.[4]

REGULACIÓN PATOLÓGICA DE LA SECRECIÓN GLANDULAR

En las enfermedades inflamatorias de la mucosa nasal como la rinitis alérgica y no alérgica es frecuente la aparición, entre otros síntomas, de hipersecreción glandular nasal. La participación de la mucosa nasal en la rinorrea durante los procesos inflamatorios puede ser por la excesiva producción y secreción de proteínas glandulares, por secreción transepitelial de cloro y/o por excesiva exudación de productos plasmáticos a las vías respiratorias.[1] El mecanismo desencadenante de dicha hipersecreción varía según la naturaleza del proceso patológico. En la rinitis alérgica, los síntomas son iniciados por el contacto de alergenos inspirados con los mastocitos sensibilizados residentes en la mucosa nasal; mientras que en rinitis no alérgicas, los síntomas aparecen después de cambios en las condiciones físicas del aire inspirado o después del contacto con sustancias tóxicas o irritantes. En este caso, los síntomas son iniciados por la activación de las fibras sensitivas y la posterior estimulación del sistema nervioso colinérgico. A pesar de que los mecanismos desencadenantes de la sintomatología aguda son diferentes, en ambos casos la mucosa nasal es posteriormente infiltrada por células inflamatorias como los eosinófilos y hay un aumento de la producción de mediadores inflamatorios derivados tanto de células inflamatorias como de células estructurales. Estos mediadores pueden actuar directamente como estimulantes de la secreción glandular o participar en los mecanismos de producción de la hiperreactividad nasal a los agonistas colinérgicos.[12] Los principales mediadores implicados en la regulación de la secreción glandular nasal son los que se indican a continuación.[13]

Mediadores inflamatorios

Neuropéptidos. En pacientes con atopia, las provocaciones con alergenos e histamina aumentan la secreción nasal de neuropéptidos. Así pues, después de la administración nasal de alergenos, hay un aumento de las concentraciones de SP, Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP) y el VIP en las secreciones nasales, demostrando que dichos alergenos estimulan los nervios sensoriales y parasimpáticos. La provocación nasal con histamina induce un incremento selectivo de VIP, sugiriendo una estimulación selectiva de los reflejos colinérgicos.[14] La participación de neuropéptidos en las enfermedades inflamatorias nasales también ha sido estudiada mediante técnicas de inmunohistoquímica y radioinmunoensayo. Los pacientes con rinitis alérgica tienen una mayor concentración de VIP y SP en la mucosa nasal, mientras que un aumento de la densidad de fibras nerviosas con VIP ha sido demostrado en la rinitis vasomotora.[4] Este aumento de los neuropéptidos en las secreciones nasales en las enfermedades inflamatorias puede deberse tanto a un incremento en su secreción como a una reducción en su tasa de degradación. Dicha degradación es catalizada por la Endopeptidasa Neutra (NEP). En la mucosa nasal, la disminución de la actividad de la NEP ha sido asociada con un aumento en la presencia de células inflamatorias, así como por el incremento en la concentración de CGRP, sugiriendo que la actividad

de la NEP está reducida durante los episodios inflamatorios. Por otro lado, diversos estudios han demostrado un efecto estimulante de estos neuropéptidos sobre la producción de moco. En mucosa nasal humana, la secreción glandular es estimulada por VIP, GRP, SP y NKA; mientras que, en cobaya, la SP y CGRP inducen la secreción glandular en mucosa nasal.[11,15]

En resumen, durante los procesos inflamatorios alérgicos y no alérgicos de la mucosa nasal, hay un incremento de la concentración de algunos neuropéptidos, los cuales pueden ejercer un efecto estimulante de la secreción glandular.

Histamina. La histamina participa en la patogenia inicial de la rinitis alérgica, pues es liberada por los mastocitos residentes en la mucosa nasal después de su activación por alergenos. La administración nasal de histamina mimetiza algunos síntomas de rinitis como estornudos, rinorrea, prurito y obstrucción nasal. El aumento de la secreción glandular provocado por la histamina es debido a un mecanismo reflejo de estimulación del sistema parasimpático, pues *in vitro*, usando explantes de mucosa nasal, Mullol et al. demostraron que la histamina no induce secreción glandular, confirmando que su mecanismo de acción no incluye una estimulación directa de las estructuras glandulares,[16] a pesar de que ha sido demostrada la presencia de receptotes de histamina tipo 2 en las glándulas de la mucosa nasal.[17]

Citoquinas. La reacción inflamatoria alérgica y no alérgica presente en la rinitis puede incluir la activación e interacción de linfocitos T y B, mastocitos, eosinófilos, así como células estructurales como las epiteliales y los fibroblastos. Algunas de estas células son el origen de citoquinas que participan en la patogenia de la rinitis. Así pues, mediante diferentes técnicas de detección, ha sido demostrado que la expresión y secreción de eotaxina, IL-1β, IL-8, Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos y Granulocitos (GM-CSF), Factor alfa de Necrosis Tumoral (TNF-α), así como los receptores de IL-1 y TNF-α, están regulados a la alta en células epiteliales nasales de pacientes riníticos comparado con individuos sanos, mientras que las concentraciones de IL-1β, IL-4 e IL-5 están aumentadas en las secreciones nasales de pacientes con rinitis alérgica. El papel de estas citoquinas en la regulación de la secreción glandular ha sido estudiado en diferentes modelos experimentales (tabla 3). En mucosa nasal, IL-1β, IL-9, TGF-β, TNF-α y GM-CSF presentan un efecto estimulante sobre la secreción glandular, mientras que IL-5, IL-8, IL-10 y eotaxina no ejercen ningún efecto. La participación de la IL-4 en la regulación de la secreción glandular es más confusa, pues según el modelo estudiado no modifica o presenta en efecto estimulante sobre la secreción glandular. Por lo tanto, algunas de estas citoquinas podrían participar en la patogenia de la hipersecreción glandular presente en las enfermedades inflamatorias de la mucosa nasal.[12]

Tabla 3. Efecto de citoquinas sobre la secreción glandular en diferentes modelos experimentales

Citoquina	Tejido	Secreción	Efecto
Eotaxina	Explantes de mucosa nasal humana	Lactoferrina	Aumento
GM-CSF	Explantes de mucosa nasal humana	Lactoferrina	Aumento
IL-1β	Explantes de bronquio humano	Mucina	Aumento
	Explantes de mucosa nasal humana	Lactoferrina	Aumento
	Células epiteliales NCI-H292	MUC2	Aumento
	Células epiteliales NCI-H292	MUC5AC	Aumento
	Células traqueobronquiales humanas	MUC5AC	Aumento
	Células mucosa nasal humana	MUC8	Aumento
IL-4	Células epiteliales NCI-H292	Mucina	Sin efecto
	Células epiteliales respiratorias murinas	MUC5AC	Aumento
	Explantes mucosa nasal humana	Lactoferrina	Sin efecto
	Explantes mucosa nasal humana	Lactoferrina	Sin efecto
	Células epiteliales nasales humanas	MUC5AC	Disminución
IL-5	Explantes mucosa nasal humana	Lactoferrina	Sin efecto
IL-8	Explantes mucosa nasal humana	Lactoferrina	Sin efecto
IL-9	Células epiteliales NCI-H292	Mucina	Aumento
IL-10	Explantes mucosa nasal humana	Lactoferrina	Sin efecto
IL-13	Vías respiratorias ratón	MUC5AC	Disminución
	Células epiteliales nasales	Mucina	Disminución
TGF-β	Células epiteliales	MUC5AC	Aumento
	Células epiteliales NCI-H292	MUC5AC	Aumento
	Células epiteliales NCI-H292	MUC2	Aumento
TNF-α	Cél. epiteliales traqueales cobaya	Mucina	Aumento
	Cél. epiteliales bronquiales humanas	Mucina	Aumento
	Explantes de mucosa nasal humana	Lactoferrina	Aumento
	Cél. epiteliales nasales humanas	MUC1	Aumento
	Células epiteliales NCI-H292	MUC5AC	Aumento
	Células epiteliales A549	MUC5AC	Aumento
	Células epiteliales NCI-H292	MUC2	Aumento

Metabolitos del ácido araquidónico. Los metabolitos del Ácido Araquidónico (AA) participan en la patogenia de la mayoría de enfermedades inflamatorias. En pacientes riníticos, después de la provocación con antígenos, hay un aumento de la concentración en las secreciones nasales de ciertos metabolitos del AA como la Prostaglandina (PG) D_2, leucotrienos y el ácido 15-hidroxi-eicosatetraenoico (15-HETE).[18] El papel de los metabolitos del AA en la hipersecreción glandular ha sido sugerido mediante diversas líneas de investigación. Los leucotrienos C_4 y D_4 estimulan la secreción glandular en cultivos primarios de células caliciformes de tráquea de hámster y en cultivos de explantes pulmonares humanos.[19,20] Los HETE provocan un incremento significativo en la síntesis de ARNm de MUC5AC en las células NCI-H292, en cultivos primarios de células epiteliales de tráquea de cobaya y en explantes de mucosa bronquial humana. El Factor Activador de Plaquetas (PAF) estimu-

la la secreción glandular mucosa en explantes humanos y felinos, y este efecto es evitado por los antagonistas del receptor de PAF. Finalmente, algunas prostaglandinas también regulan la secreción glandular en ciertos modelos experimentales. La $PGF_2\alpha$ incrementa la secreción de mucinas en explantes de mucosa bronquial y en tráquea de hurón.[21,22]

Células inflamatorias

Eosinófilos. La infiltración de eosinófilos en la mucosa nasal es una característica común de las enfermedades inflamatorias nasales. La participación de los eosinófilos en los mecanismos desencadenantes de la hipersecreción glandular presente en la rinitis puede ser debida a diferentes mecanismos, como una estimulación directa sobre la secreción glandular o un efecto sobre los receptores muscarínicos.

- **Efecto estimulante directo sobre la secreción glandular.** Los eosinófilos se caracterizan por tener en su citoplama abundantes gránulos que contienen diversas proteínas como la PCE y la Proteína Mayor Básica de los eosinófilos (PMB). Durante los procesos inflamatorios, los eosinófilos son activados y sufren un proceso de degranulación, secretando al medio extracelular las proteínas contenidas en sus gránulos. Así pues, los individuos con rinitis alérgica presentan un incremento de la concentración de PCE en los lavados nasales, comparado con individuos sanos. Además, existe una correlación entre la concentración de PCE en las secreciones nasales y la gravedad de los síntomas clínicos de los pacientes con alergia nasal.[23] El posible efecto de la PCE sobre la secreción glandular nasal ya ha sido estudiado, sugiriendo que la PCE ejerce un efecto directo de estimulación *in vitro* y que, por lo tanto, puede contribuir a la hipersecreción glandular presente en las enfermedades inflamatorias de la nariz.[12]

- **Efecto sobre los receptores muscarínicos.** Los receptores muscarínicos participan en la regulación de la secreción glandular nasal. Estudios previos han demostrado que los receptores M_1 y M_3 actúan como estimulantes de la secreción glandular, mientras que los receptores M_2 situados en las terminaciones nerviosas tienen un papel limitador de la secreción de acetilcolina, pudiendo actuar como inhibidores de la secreción glandular inducida por la activación del sistema nervioso parasimpático.

Diversos estudios han sugerido que los eosinófilos pueden regular la secreción glandular a través de la inducción de hiperreactividad a los agonistas colinérgicos mediante la interacción de algunas de sus proteínas con los receptores M_2. En los pulmones, la PMB actúa como un antagonista endógeno para los receptores muscarínicos M_2. Así pues, cuando los receptores M_2 son bloqueados por la PMB, la secreción de acetilcolina es aumentada, favoreciendo la hiperreactividad bronquial. La neutralización de la PMB mediante sustancias polianiónicas restablece la funcionalidad de los receptores M_2 y elimina la

hiperreactividad. Sin embargo, un estudio usando anticuerpos monoclonales anti-IL-5 no consigue reducir la hiperreactividad bronquial, a pesar de evitar por completo la eosinofilia tisular.[24] Por lo tanto, serán necesarios más estudios pare determinar el papel de los eosinófilos en la patogenia del asma y la rinitis.

Neutrófilos. Estas células inflamatorias son el origen de ciertas proteínas con capacidad para regular directamente la secreción glandular. Así pues, la Elastasa de los Neutrófilos (EN) ha demostrado ser un potente inductor de la secreción glandular en distintos modelos de experimentación. Kishioka et al. demostraron que la EN aumenta la secreción de mucina en explantes traqueales de hurón, mientras que otros autores han demostrado que EN aumenta la expresión de MUC4 en células epiteliales bronquiales humanas normales y de MUC5AC en células A549.[22]

Infecciones nasales

Diversas líneas de estudio demuestran la posible participación de las infecciones respiratorias en la patogenia de la hipersecreción glandular. Las infecciones virales incrementan el reflejo vagal de broncoconstricción en humanos y, en cobayas infectados por virus, el receptor M2 de las vías respiratorias se altera, a pesar de que los eosinófilos no participan en este efecto.[7] El sobrenadante de *Pseudomonas aeruginosa* aumenta la expresión de los genes de MUC5AC y MUC2 en explantes bronquiales y cultivos de células epiteliales respiratorias, y esta regulación también la produce el Lipopolisacárido bacteriano (LPS) y es bloqueada por ciertos inhibidores de tirosín kinasas, como la genisteína. El LPS también aumenta la expresión del gen MUC8 en células epiteliales humanas, así como de MUC5AC y MUC5B en la línea de células del colon HT29-MTX. Otras bacterias asociadas a distintas patologías respiratorias como *E. coli, S. aureus, S. epidermidis*, y *Str. pyogenes,* aumentan la expresión de MUC5AC y MUC2 en cultivos de células NCI-H292. Por lo tanto, las infecciones nasales pueden participar en la patogenia de la hipersecreción nasal. El mecanismo por el cual las infecciones provocan un aumento de las secreciones nasales no es bien conocido, aunque el sistema nervioso colinérgico parece participar en dicho proceso, pues el uso de anticolinérgicos reduce la hipersecreción presente en las infecciones de la mucosa nasal.[25]

Hiperreactividad nasal

Los pacientes con rinitis y sinusitis suelen padecer de hiperreactividad nasal. En estos individuos, la administración nasal de agonistas colinérgicos provoca una descarga glandular nasal superior a la producida en individuos sanos.[26] De hecho, la inhibición de la secreción glandular por agentes anticolinérgicos como el bromuro de ipratropio es menor en pacientes atópicos con rinitis que en sujetos sanos. Cambios en el número o en las características de los receptores muscarínicos o alteraciones en la regulación nerviosa autónoma pueden participar en la patogenia de la hiperreactividad nasal, aunque los estudios realizados para investigar estos mecanismos dan resultados con-

fusos. Mediante técnicas de fijación con radioligandos, ha sido descrita la existencia de un número aumentado de receptores muscarínicos en la mucosa nasal de pacientes alérgicos, mientras que las constantes de disociación no cambian (Kd).[27,28] Este aumento en la densidad de los receptores muscarínicos ha sido reproducido en la mucosa nasal de cobayas sensibilizados con ovoalbúmina, sugiriendo que el aumento en la densidad de los receptores muscarínicos puede ser provocado secundariamente por la reacción alérgica, la cual actuaría agravando la hiperreactividad nasal.[28] Sin embargo, Van Megen et al. han descrito que la constante de disociación y la densidad de los receptores están disminuidos en la mucosa nasal de pacientes alérgicos, en comparación con individuos sanos.[29]

En los pulmones, los receptores muscarínicos M_2 limitan la liberación de ACh de los nervios colinérgicos posganglionares. La disminución de la función de estos receptores ha sido descrita en los pacientes con asma y, por lo tanto, el consiguiente aumento en la secreción de ACh por parte de los nervios colinérgicos ha sido propuesto como uno de los mecanismos responsables de la hiperreactividad bronquial.[30] Sin embargo, en la mucosa nasal, la participación del receptor M_2 en la patogenia de la hiperreactividad nasal no está clarificada, pues, a pesar de haber sido identificado por técnicas de inmunohistoquimia, su funcionalidad no ha sido demostrada.

TRATAMIENTO DE LA HIPERSECRECIÓN GLANDULAR NASAL

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de la rinitis incluyen, en función de la etiología primaria del proceso, el uso de corticoides tópicos y sistémicos, antihistamínicos, anticolinérgicos y antibióticos. Estos fármacos suelen ser efectivos en la reducción de la mayoría de los síntomas de la rinitis, pero su mecanismo de acción sobre la secreción glandular no es bien conocido en algunos casos (tabla 4).

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son ampliamente usados para la supresión de la inflamación en la rinitis, pero sus acciones sobre la hipersecreción glandular no son completamente conocidas. Los posibles mecanismos de acción de los corticoides sobre la secreción glandular son los siguientes:

a) Efecto inhibidor directo sobre la secreción glandular. El posible efecto inhibidor directo de los corticoides sobre la secreción glandular ha sido estudiado en modelos de secreción glandular espontánea y en modelos con estimulación con agonistas colinérgicos, de forma que se simulaba una hiperreactividad nasal colinérgica. Los estudios *in vitro* con mucosa nasal y bronquial humana, así como en vías bajas felinas, demuestran que los corticoides tienen un efecto inhibitorio sobre la secreción glandular espontánea y estimulada por agonistas colinérgicos.[6,31] Por el contrario, estudios realiza-

Tabla 4. Mecanismos de acción sobre la secreción glandular de los fármacos usados en el tratamiento de la rinitis

Glucocorticoides

Efecto inhibitorio directo

- Sobre la secreción glandular espontánea
- Sobre la secreción inducida por agonistas colinérgicos
- Sobre la secreción inducida por citoquinas

Efecto inhibitorio indirecto sobre las sustancias estimulantes de la secreción

- Reducción en la producción / secreción de citoquinas proinflamatorias
- Reducción en la eosinofilia nasal y secreción de PCE
- Reducción del efecto de los neuropéptidos por inducción de la endopeptidasa neutra
- Reducción de la producción / secreción de metabolitos del ácido araquidónico

Anticolinérgicos

Antagonismo de los receptores muscarínicos

Antibióticos

- Reducción del número de bacterias
- Efecto inhibitorio directo sobre la secreción glandular

Antihistamínicos

Efecto indirecto sobre las sustancias estimulantes de la secreción

- Reducción en la producción / secreción de las citoquinas proinflamatorias
- Reducción en la eosinofilia nasal y secreción de PCE
- Reducción en la producción / secreción de metabolitos del ácido araquidónico

dos en explantes de mucosa nasal humana demuestran que la dexametasona no tiene efecto sobre la secreción glandular. Finalmente, McGregor et al. han demostrado que la fluticasona y la beclometasona aumentan la secreción de mucinas sin modificar la producción de productos de las células serosas,[32] mientras que otros autores han demostrado que la dexametasona aumenta la expresión de los genes MUC4 y MUC5AC en líneas humanas de células epiteliales. Por tanto, son necesarios más estudios para llegar a clarificar el papel de los corticoides en la regulación de la secreción glandular.

b) Efecto sobre los receptores muscarínicos. La regulación de los corticoides sobre la vía muscarínica es poco conocida. De hecho, hasta el momento no ha sido publicado ningún artículo en el que sea empleada mucosa nasal humana como modelo para el estudio del efecto de los corticoides sobre sus receptores muscarínicos. En músculo liso de vías respiratorias de ratas y perros, los glucocorticoides reducen la concentración de receptores muscarínicos sin

modificar su afinidad.[33] Por el contrario, en pulmones de cobayas, el tratamiento con metilprednisolona aumenta la densidad de receptores muscarínicos. En este caso, el tratamiento tampoco modifica su afinidad.[34] Por lo tanto, en el caso que estudios futuros demuestren que los corticoides regulan la expresión o función de los receptores muscarínicos, éste podría ser uno de los mecanismos de acción de estos fármacos sobre la secreción glandular nasal.

c) Efecto inhibitorio sobre los segregagogos.

Citoquinas. La provocación con alergenos en pacientes con rinitis alérgica produce un incremento en la expresión y secreción de varias citoquinas como IL-1β, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, RANTES, MIP-1α, TNF-α y GM-CSF en la mucosa nasal. Algunas de estas citoquinas son estimulantes de la secreción glandular nasal, como la IL-1β, TNF-α y GM-CSF.[12] Diversos estudios con pacientes han demostrado que los corticoides tópicos inhiben la producción / secreción de algunas de estas citoquinas proinflamatorias inducidas por alergenos.[35] Este efecto inhibitorio de los corticoides sobre la secreción de citoquinas también ha sido demostrado *in vitro* en cultivos de células epiteliales nasales. Éstas producen IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α y GM-CSF, y el tratamiento con corticoides inhibe su secreción al medio de cultivo.[36-38] Por lo tanto, los corticoides pueden reducir la secreción glandular nasal por la disminución de la secreción de citoquinas que tienen un efecto estimulante sobre la secreción glandular, como la IL-1β, TNF-α y GM-CSF. Además, los corticoides también pueden tener un efecto inhibitorio directo sobre la secreción estimulada por las citoquinas proinflamatorias. En este sentido, usando explantes de mucosa nasal humana, Roca et al. han demostrado un efecto inhibitorio de la budesónida sobre la secreción glandular nasal inducida por IL-1β y TNF-α.[12]

Eosinófilos. Los pacientes con rinitis alérgica tienen eosinofilia nasal y un aumento en la secreción de las proteínas de sus gránulos como la PCE y PMB después de la provocación con alergenos. El tratamiento con corticoides inhibe la eosinofilia en respuesta a los alergenos, así como la secreción de sus proteínas.[35] Este efecto inhibitorio de los corticoides ha sido demostrado también *in vitro*. La supervivencia de los eosinófilos es estimulada por citoquinas producidas por las células epiteliales nasales, como IL-8, TNF-α y, principalmente, GM-CSF. Los corticoides tópicos tienen un efecto inhibitorio sobre dicha secreción de citoquinas y sobre la supervivencia de los eosinófilos inducida por citoquinas.[36-38] Por lo tanto, los corticoides pueden reducir la hipersecreción glandular reduciendo el número de los eosinófilos activados presentes en la mucosa nasal durante la reacción alérgica y, en consecuencia, disminuyendo la secreción de proteínas que estimulan la exocitosis de células glandulares como la PCE.

Neuropéptidos. La secreción glandular de la mucosa nasal es estimulada *in vitro* por neuropéptidos sensoriales como GRP, SP y NKA. El efecto de estos neuropéptidos es en parte limitado por su degradación me-

diante las NEP. Un posible mecanismo de acción de los corticoides para reducir la secreción glandular es la regulación a la alta de la NEP. Por el momento, no han sido realizados estudios en mucosa nasal, pero usando células epiteliales traqueales humanas y tráquea de rata, los glucocorticoides parecen aumentar la NEP. Por el contrario, en la línea celular bronquial humana BEAS-2B, el tratamiento con budesónida no modifica la expresión de la NEP.[39] En definitiva, si los glucocorticoides tienen efectos antiinflamatorios aumentando la expresión y/o actividad de la NEP, todavía es un tema en discusión y serán necesarios estudios adicionales para determinar si el efecto de los corticoides sobre la secreción glandular está mediada, al menos en parte, por la NEP.

Metabolitos del ácido araquidónico. La provocación con antígenos en pacientes riníticos produce un incremento en la secreción de metabolitos del ácido araquidónico, como prostaglandinas, leucotrienos y HETE en las secreciones nasales.[18] Algunos de estos productos han demostrado una acción estimulante sobre la secreción glandular en ciertos modelos experimentales. El primer paso en la síntesis de estos metabolitos es la generación del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana celular. Esta reacción es catalizada por la enzima fosfolipasa A_2.[1,40] Uno de los mecanismos de acción sugeridos para los corticoides es la inducción de lipocortina-1, una proteína inhibidora de la fosfolipasa A_2. En cultivos de tráquea felina, la dexametasona provoca una inhibición reversible de la secreción de Glucoconjugados Respiratorios (RCG). Además, los anticuerpos monoclonales antilipocortina-1 añadidos a los cultivos bloquean la acción inhibitoria de la dexametasona sobre la secreción de RGC, y la concentración de lipocortina en las vías respiratorias se incrementa después del tratamiento con dexametasona. Por lo tanto, en este modelo, la dexametasona inhibe la secreción de RGC a través de la inducción de la síntesis de Liporcotina-1 (LC-1). Sin embargo, en modelos humanos, el papel de la LC-1 no es del todo claro. Los corticoides aumentan los niveles de LC-1 en macrófagos alveolares humanos y en Lavados Broncoalveolares (LBA),[41] y estimulan la secreción celular de LC-1.[42] Por el contrario, otros autores no encuentran diferencias en la concentración de LC-1 en el LBA después del tratamiento con corticoides,[43] ni tampoco encuentran diferencias en la expresión de LC-1 en explantes humanos nasales y bronquiales después de la incubación con corticoides, a pesar del efecto inhibitorio sobre la secreción glandular.[6] Ya que los resultados difieren dependiendo de los modelos experimentales empleados, el posible papel de la LC-1 como mediador del efecto de los corticoides ha de ser investigado más a fondo.

Anticolinérgicos

Las glándulas submucosas, que son las que contribuyen más a las secreciones nasales, están inervadas mayoritariamente por el sistema nervioso parasimpático. Para realizar estudios de estimulación parasimpática, se emplea la

metacolina, un derivado sintético de la ACh que se une reversiblemente a los receptores muscarínicos. En la nariz, la metacolina estimula la exocitosis de productos glandulares por estimulación de los receptores M_1 y M_3 en las glándulas submucosas. Los fármacos anticolinérgicos como la atropina o el bromuro de ipratropio inhiben de forma competitiva la acción de la Ach, así como de los agonistas sintéticos como la metacolina, reduciendo la secreción glandular nasal. *In vitro*, la atropina tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción glandular de la mucosa nasal inducida por metacolina[12] y en pacientes alérgicos y no alérgicos con rinitis perenne, la atropina y el bromuro de ipratropio reducen la rinorrea después de provocación con metacolina.[44] Además, cuando se aplica atropina en la fosa nasal contralateral, inhibe completamente las secreciones generadas por el reflejo nasonasal en respuesta a antígenos, histamina y aire frío.

En definitiva, dado el importante papel regulador de los receptores muscarínicos sobre la regulación de la secreción glandular, el uso de anticolinérgicos parece ser una opción terapéutica a tener en cuenta, a pesar de que su mecanismo de acción no incida sobre la etiología de la hipersecreción glandular en las enfermedades inflamatorias de la mucosa nasal.

Antihistamínicos

Desde su descubrimiento en 1911, la histamina ha sido identificada como el mayor mediador en las respuestas alérgicas. En la actualidad, los antihistamínicos siguen siendo agentes importantes en el tratamiento de estas patologías. El efecto de la histamina y, en consecuencia, la utilidad de los antihistamínicos en el tratamiento de la hipersecreción glandular nasal han sido estudiados en diversos modelos. Mullol et al.[16] han demostrado que la histamina no tiene efecto sobre la secreción glandular nasal *in vitro*. Por lo tanto, probablemente, los antihistamínicos no tienen efecto inhibitorio directo sobre la secreción glandular nasal. De hecho, antihistamínicos administrados vía oral como la levocabastina no reducen la respuesta glandular nasal a la metacolina.[45] Sin embargo, los antihistamínicos pueden disminuir indirectamente la secreción glandular nasal reduciendo la presencia de mediadores que tienen un efecto estimulante de la exocitosis glandular como la PCE, ciertos neuropéptidos, citoquinas y metabolitos del ácido araquidónico. Así pues, algunos estudios han demostrado propiedades antiinflamatorias de los antihistamínicos. Éstos pueden reducir la infiltración tisular de eosinófilos,[46,47] disminuyen la concentración de neuropéptidos como el VIP y la SP en las secreciones nasales en pacientes con alergia,[48] y tienen efectos inhibitorios sobre los metabolitos del ácido araquidónico (LTC_4) producidos por basófilos[49] y por células epiteliales de pólipos nasales *in vitro*.[50] Además, estos fármacos también tienen efectos inhibitorios sobre la secreción de citoquinas (TNF-α y GM-CSF) producidas por células epiteliales humanas de pólipos nasales *in vitro*.[47,50] En conclusión, a pesar de no tener un efecto inhibitorio directo, los antihistamínicos pueden reducir la secreción glandular nasal disminuyendo la presencia de mediado-

res inflamatorios que son estimulantes de la exocitosis glandular, como ciertas citoquinas y neuropéptidos.

Antibióticos

Los antibióticos pueden participar en la disminución de la secreción glandular nasal mediante dos mecanismos. El primero es la reducción del número de bacterias presentes en la mucosa nasal, pues algunas de ellas, como *P. aeruginosa, E. coli, S. aureus, S. epidermidis* y *Str. pyogenes* tienen la capacidad de estimular la secreción glandular mediante la regulación a la alta de algunos genes de mucinas. El segundo mecanismo de acción de los antibióticos puede ser la inhibición directa de la síntesis de ARN de mucinas, pues en células epiteliales nasales humanas, la claritromicina y la eritromicina disminuyen el nivel basal de ARN del gen MUC5A, así como su incremento provocado por TNF-α.[51]

CONCLUSIONES / RESUMEN

La hipersecreción glandular presente en las enfermedades inflamatorias de la mucosa nasal como la rinitis alérgica y no alérgica es causada por la acción combinada de múltiples células y mediadores inflamatorios (figura 2). Los neurotransmisores de los sistemas nerviosos colinérgico y NANC, así como los receptores de estos neurotransmisores, juegan un papel importante en la regulación de la secreción nasal, pero células estructurales como las células epiteliales y células inflamatorias como los eosinófilos son potenciales fuentes de citoquinas, prostaglandinas, leucotrienos y otras proteínas que pueden regular la secreción glandular. Diversos fármacos empleados para el tratamiento de la rinitis actúan sobre la secreción nasal, pero en algunos casos su efecto sobre la secreción glandular, así como su mecanismo de acción, no es bien conocido. Los anticolinérgicos disminuyen la secreción glandular mediante su acción directa sobre los receptores muscarínicos, los antihistamínicos reducen indirectamente la secreción nasal mediante su antagonismo con los receptores de histamina, pero también parecen tener un efecto antiinflamatorio sobre células que participan en la regulación de la secreción como los eosinófilos. Los glucocorticoides, cuyo efecto inhibitorio sobre la secreción glandular debe ser estudiado más a fondo, parecen actuar mediante diversos mecanismos, como son un efecto inhibitorio directo sobre las estructuras glandulares, una reducción de la producción de mediadores estimulantes de la secreción por parte de células estructurales e inflamatorias, y una reducción en la infiltración de dichas células inflamatorias. Finalmente, ciertos antibióticos pueden tener la capacidad de disminuir la secreción glandular nasal mediante la eliminación de bacterias que son estimulantes de la secreción nasal, así como mediante una inhibición directa de la producción de mucinas, por lo cual podrían ser útiles en el tratamiento tanto de rinitis infecciosas como no infecciosas que cursen con hipersecreción mucosa.

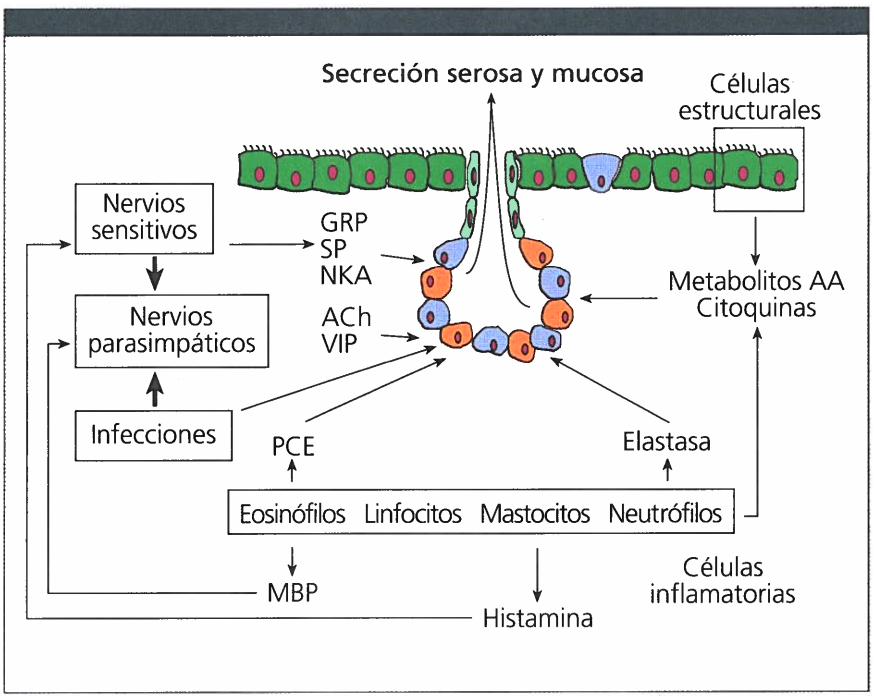


Figura 2
Regulación de la secreción glandular. La actividad de las células serosas y mucosas está regulada por neurotransmisores y neuropéptidos del sistema nervioso, por proteínas originadas en células estructurales e inflamatorias, y por ciertos productos bacterianos.

La comprensión de la patogénesis de la hipersecreción glandular, así como los mecanismos de acción de los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, facilitará el desarrollo de nuevos fármacos o el uso combinado de los ya existentes para obtener una eficacia mayor que la que tienen en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Lundgren JD, Shelhamer JH.** Pathogenesis of airway mucus hypersecretion. J Allergy Clin Immunol 1990;85:399-419.
2. **Pigny P, Guyonnet-Duperat V, Hill AS, Pratt WS, Galiegue-Zouitina S, d'Hooge MC, Laine A, Van-Seuningen I, Degand P, Gum JR, Kim YS, Swallow DM, Aubert JP, Porchet N.** Human mucin genes assigned to 11p15.5: identification and organization of a cluster of genes. Genomics 1996;15:340-52.
3. **Martínez A, De Bolos C, Garrido M, Roca-Ferrer J, Barranco C, Alobid I, Xaubet A, Picado C, Mullol J.** Mucin genes have different expression patterns in healthy and diseased upper airway mucosa. Am J Physiol Cell Physiol 2005 (en revisión).
4. **Mullol J, Baraniuk JN.** Basis of Muscarinic Physiology. En: Anticholinergic Agents in the Upper and Lower Airways. SL Spector, editor. Lung Biology in Health and Disease Series. Executive editor C Lenfant. Vol 134. Marcel Dekker, Inc., New York, 1999:3-29.
5. **Okayama M, Mullol J, Baraniuk JN, Hausfeld JN, Feldman B, Mérida M, Shelhamer JH, Kaliner MA.** Muscarinic receptor subtypes in human nasal mucosa: characterization, autoradiographic localization, and function in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol 1993;8:176-87.

6. **Roca-Ferrer J, Mullol J, Pérez M, Xaubet A, Molins L, de Haro J, Shelhamer J, Picado C.** Effects of topical glucocorticoids on in vitro lactoferrin glandular secretion: comparison between human upper and lower airways. J Allergy Clin Immunol 2000;106:1.053-62.
7. **Jacoby DB, Costello RM, Fryer AD.** Eosinophil recruitment to the airway nerves. J Allergy Clin Immunol 2001;107:211-8.
8. **Baraniuk JN, Lundgren JD, Okayama M, Mullol J, Mérida M, Shelhamer JH, Kaliner MA.** Vasoactive intestinal peptide in human nasal mucosa. J Clin Invest 1990;86:825-31.
9. **Phipps RJ, Williams IP, Richardson PS, Pell J, Pack RJ, Wright N.** Sympathomimetic drugs stimulate the output of secretory glycoproteins from human bronchi in vitro. Clin Sci (Lond) 1982;63:23-8.
10. **Baraniuk JN, Castellino S, Lundgren JD, Goff J, Mullol J, Mérida M, Shelhamer JH, Kaliner MA.** Neuropeptide Y (NPY) in human nasal mucosa. Am J Respir Cell Mol Biol 1990;3:165-73.
11. **Mullol J, Rieves RD, Baraniuk JN, Lundgren JD, Mérida M, Hausfeld JH, Shelhamer JH, Kaliner MA.** The effects of neuropeptides on mucous glycoprotein secretion from human nasal mucosa in vitro. Neuropeptides 1992;21:231-8.
12. **Roca-Ferrer J, Mullol J, Xaubet A, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Shelhamer J, Picado C.** Proinflammatory cytokines and eosinophil cationic protein on glandular secretion from human nasal mucosa: regulation by corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2001;108:87-93.
13. **Finn Jr, AF.** Use of Anticholinergic in Perennial Rhinitis. En: Anticholinergic Agents in the Upper and Lower Airways. Spector SL, editor. Lung Biology in Health and Disease Series. Lenfant C, editor ejecutivo. Vol 134. Marcel Dekker Inc, New York, 1999: 87-99.
14. **Mosimann BL, White MV, Hohman RJ, Goldrich MS, Kaulbach HC, Kaliner MA.** Substance P, calcitonin gene-related peptide, and vasoactive intestinal peptide increase in nasal secretions after allergen challenge in atopic patients. J Allergy Clin Immunol 1993;92:95-104.
15. **Baraniuk JN, Kaliner MA.** Neuropeptides and nasal secretion. J Allergy Clin Immunol 1990;86:620-7.
16. **Mullol J, Raphael GD, Lundgren JD, Baraniuk JN, Mérida M, Shelhamer JH, Kaliner MA.** Comparison of human nasal mucosal secretion in vivo and in vitro. J Allergy Clin Immunol 1992;89:584-92.
17. **Nakaya M, Takeuchi N, Kondo K.** Immunohistochemical localization of histamine receptor subtypes in human inferior turbinates. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004;113:552-7.
18. **Prat J, Mullol J, Ramis I, Rosello-Catafau J, Xaubet A, Nerin I, Gelpi E, Picado C.** Release of chemical mediators and inflammatory cell influx during early allergic reaction in the nose: effect of furosemide. J Allergy Clin Immunol 1993;92:248-54.
19. **Coles SJ, Neill KH, Reid LM, Austen KF, Nii Y, Corey EJ, Lewis RA.** Effects of leukotrienes C4 and D4 on glycoprotein and lysozyme secretion by human bronchial mucosa. Prostaglandins 1983;25:155-70.
20. **Kim KC, Nassiri J, Brody JS.** Mechanisms of airway goblet cell mucin release: studies with cultured tracheal surface epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 1989;1:137-43.
21. **Lundgren JD, Kaliner M, Logun C, Shelhamer JH.** Platelet activating factor and tracheobronchial respiratory glycoconjugate release in feline and human explants: involvement of the lipoxygenase pathway. Agents Actions 1990;30:329-37.
22. **Kishioka C, Okamoto K, Kim J, Rubin BK.** Regulation of secretion from mucous and serous cells in the excised ferret trachea. Respir Physiol. 2001;126:163-71.

23. **Satoh K, Takagi I, Itoh H, Baba S.** Study on eosinophil cationic protein (ECP) and arylsulfatase B in nasal secretions and sera from patients with nasal allergy. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 1991;94:786-93.
24. **Matsumoto K, Saito H.** The role of eosinophils in asthma: Sarastro or the Queen of the Night? Int Arch Allergy Immunol 2001;125:290-96.
25. **Gaffey MJ, Hayden FG, Boyd JC, Gwaltney JM.** Ipratropium bromide treatment of experimental rhinovirus infection. Antimicrob. Agents Chemother 1988;32:1.644-7.
26. **Prieto L, Gutiérrez V, Morales C, Marín J.** Differences in sensitivity, maximal response and position of the concentration-response curve to methacholine between asthmatics, patients with allergic rhinitis and healthy subjects. Respir Med 1998;92:88-94.
27. **Ishibe T, Yamashita T, Kumazawa T, Tanka C.** Adrenergic and cholinergic receptors in human nasal mucosa in cases of nasal allergy. Arch Otorhinolaringol 1983;238:167-73.
28. **Konno A, Terada N, Okamoto Y.** Changes of adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in nasal mucosa in nasal allergy. J Otorhinolaryngol Relat Spec 1987;49:103-11.
29. **Van Megen Y, Klaassen A, Rodrigues de Miranda J, van Ginneken C, Wentges B.** Alterations of muscarinic acetylcholine receptors in the nasal mucosa of allergic patients in comparison with nonallergic individuals. J Allergy Clin Immunol 1991;87:521-9.
30. **Costello RW, Jacoby DB, Gleich GJ, Fryer AD.** Eosinophils and airway nerves in asthma. Histol Histopathol 2000;15:861-8.
31. **Shimura S, Sasaki T, Ikeda K, Yamauchi K, Sasaki H, Takishima T.** Direct Inhibitory Action of Glucocorticoid on Glycoconjugate Secretion from Airway Submucosal Glands. Am Rev Respir Dis 1990;141:1.044-9.
32. **MacGregor FB, Robson AG, Pride NB.** Topical corticosteroids potentiate mucin secretion in the normal nose. Clin Otolaryngol 1996;21:76-9.
33. **Emala CW, Clancy J, Hirshman CA.** Glucocorticoid treatment decreases muscarinic receptor expression in canine airway smooth muscle. Am J Physiol 1997;272:L745-51.
34. **Scherrer D, Lach E, Landry Y, Gies JP.** Glucocorticoid modulation of muscarinic and beta-adrenergic receptors in guinea pig lung. Fundam Clin Pharmacol 1997;11:111-6.
35. **Weido AJ, Reece LM, Alam R, Cook CK, Sim TC.** Intranasal fluticasone propionate inhibits recovery of chemokines and other cytokines in nasal secretions in allergen-induced rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;77:407-15.
36. **Mullol J, Xaubet A, López E, Roca-Ferrer J, Picado C.** Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. Thorax 1995;50:270-4.
37. **Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, López E, Fernández JC, Fernández MD, Picado C.** Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. Clin Exp Allergy 1995;25:607-15.
38. **Roca-Ferrer J, Mullol J, López E, Xaubet A, Pujols L, Fernández JC, Picado C.** Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion. Eur Respir J 1997;10:1.489-95.
39. **Proud D, Subauste MC, Ward PE.** Glucocorticoids do not alter peptidase expression on a human bronchial epithelial cell line. Am J Respir Cell Mol Biol 1994;11:57-65.
40. **Flower RJ, Rothwell NJ.** Lipocortin-1: cellular mechanisms and clinical relevance. Trends Pharmacol Sci 1994;15:71-6.

41. **De Caterina R, Sicari R, Giannessi D, Paggiaro PL, Paoletti P, Lazzerini G, Bernini W, Solito E, Parente L.** Macrophage-specific eicosanoid synthesis inhibition and lipocortin-1 induction by glucocorticoids. J Appl Physiol 1993;75:2.368-75.
42. **Smith SF, Tetley TD, Datta AK, Smith T, Guz A, Flower RJ.** Lipocortin-1 distribution in bronchoalveolar lavage from healthy human lung: effect of prednisolone. J Appl Physiol 1995;79:121-8.
43. **Van Hal PT, Overbeek SE, Hoogsteden HC, Zijlstra FJ, Murphy K, Oosterhoff Y, Postma DS, Guz A, Smith SF.** Eicosanoids and lipocortin-1 in BAL fluid in asthma: effects of smoking and inhaled glucocorticoids. J Appl Physiol 1996;81:548-55.
44. **Becker B, Borum S, Nielsen K, Mygind N, Borum P.** A time-dose study of the effect of topical ipratropium bromide on methacholine-induced rhinorrhoea in patients with perennial non-allergic rhinitis. Clin Otolaryngol 1997;22:132-4.
45. **De Graaf-in't Veld T, Garrelds IM, van Toorenenbergen AW, Mulder PG, Gerth van Wijk R, Boegheim JP.** Effect of topical levocabastine on nasal response to allergen challenge and nasal hyperreactivity in perennial rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1995;75:261-6.
46. **Graciano FM, Cook EB, Stahl JL.** Antihistamines and epithelial cells. Allergy Asth Proc 2000; 21:129-33.
47. **Mullol J, J Roca-Ferrer, G Güell, I Alobid, P Benítez, M Bernal, A Valero, C Picado.** Desloratadine inhibits GM-CSF secretion from nasal mucosa and polyps and eosinophil survival induced by epithelial cells. J Allergy Clin Immunol 2004;113:684 (Abstract).
48. **Takeyama M, Mori K, Morikawa N, Asakura S, Chaen T, Watanabe N, Mogi G.** Effect of terfenadine on substance P and vasoactive intestinal polypeptide concentrations in nasal secretions from patients with nasal allergy. J Pharm Pharmacol 1994;46:41-5.
49. **Schroeder JT, Schleimer RP, Lichtenstein LM, Kreutner W.** Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine. Clin Exp Allergy 2001;31:1.369-77.
50. **Crampette L, Mainprice B, Bloom M, Bousquet J, Campbell AM.** Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by terfenadine. Allergy 1996;51:346-9.
51. **Shimizu T, Shimizu S, Hattori R, Gabaz za EC, Majima Y.** In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:581-7.

CAPÍTULO 7

Transporte y disfunción mucociliar

Miguel Armengot

EL SISTEMA MUCOCILIAR: DESDE SU DESCUBRIMIENTO HASTA SU CONCEPCIÓN ACTUAL

La secuencia temporal de acontecimientos que se va desarrollando desde el reconocimiento de la morfología del cilio respiratorio, pasando por su fisiología, hasta la patología, es de gran interés, ya que se trata de una historia completa que nos permite entender en profundidad los conceptos actuales de la fisiología y la patología del sistema mucociliar. Por tanto, es importante que la relatemos, puesto que de este relato surgirán las definiciones y las denominaciones actualmente aceptadas.

Como sabemos, el sistema de transporte mucociliar es el más importante mecanismo de defensa de todas las vías aéreas, incluidas las fosas y los senos paranasales. Su conocimiento comenzó con la observación grosera del movimiento ciliar y, ciertamente, el modo en el que estos conocimientos iban progresando fue sorprendente. El descubrimiento de los cilios fue posible gracias al desarrollo del microscopio. Según Antweiler, fue Johannes Ham, un estudiante de Leiden, el primero en observar el movimiento ciliar en el hombre en 1677. Este hallazgo fue confirmado por Van Leeuwenhoek en el fluido seminal. Antonio de Heide, en Holanda, descubrió el movimiento ciliar en el mejillón en 1684. Según Sharpey, Otto Frederick Müller acuñó el nombre de "cilio" en 1773.[1]

Sin embargo, no fue hasta la primera mitad del siglo XIX cuando se reconoció el significado del epitelio ciliado como un mecanismo de limpieza de las vías aéreas, gracias a los trabajos de Purkindje y Valentin, en Breslau, y de Sharpey, en Londres. Descubrieron el papel de los cilios como propulsores de fluidos a lo largo de una superficie. Sus trabajos marcaron el comienzo de una larga serie de estudios que llevaron al actual conocimiento del sistema de aclaramiento mucociliar respiratorio.

En una clásica monografía de Gray,[2] publicada en 1928, se recogen todas las observaciones sobre la motilidad ciliar realizadas hasta entonces. Esta monografía contribuyó al desarrollo de una intensa actividad investigadora sobre los cilios, notablemente con los trabajos de Hilding, Lucas y Douglas y Proetz, que estudian la actividad ciliar en las vías aéreas altas.

Además de aportar información detallada acerca del papel del cilio en el aclaramiento mucociliar nasal, los trabajos de Lucas y Douglas[3] permitieron llegar a la importante conclusión de que el moco es propelido por los extremos de los cilios, los cuales se mueven en una capa de secreción fluida de baja viscosidad situada bajo el moco. Hilding fue el primero en describir las vías de aclaramiento mucociliar nasal y obtuvo un éxito singular al demostrar la energía de arrastre del epitelio ciliado. En sus experimentos pudo observar que se producía una disminución de la presión de 40 mm de agua al conectar tráqueas de gallina cerradas por un tapón mucoso y conectadas a un manómetro de tubo en U. Hilding continuamente propagaba la importancia del epitelio ciliado en la patogénesis de muchas enfermedades y potenciaba su investigación clínica.[1]

El descubrimiento de la microscopía electrónica dio un nuevo impulso al estudio de los cilios. Jakus y May, en 1951, observaron que el cilio del paramecio contenía 11 fibras longitudinales. Engström, ese mismo año, aportaba resultados similares en los cilios de tráquea de los mamíferos. La ultraestructura ciliar, tal y como la conocemos actualmente, fue descubierta por Fawcet y Porter en 1954.[1]

Gracias al desarrollo de la microscopía electrónica y a los avances en otras muchas áreas de la ciencia, se progresó considerablemente en la comprensión de la fisiología ciliar. En 1959, Afzelius[4] descubrió que los brazos de dineína eran la estructura ciliar que producía la fuerza que movía los cilios y flagelos ("dine"= fuerza, "ína"= proteína). En 1965, Satir expuso la hipótesis de los microtúbulos deslizantes como mecanismo básico de la motilidad ciliar. Los avances bioquímicos permitieron a Gibbons, en 1965, localizar actividad ATPasa en los brazos de dineína, descubrimiento que publicó en un trabajo cuyo título es sumamente expresivo: *Chemical dissection of cilia*.[1] Añadiendo ácido tánico a las técnicas de fijación tisular, Mizuhira y Futaesaku descubrieron, en 1972, que los microtúbulos del axonema ciliar estaban formados por un número determinado de protofilamentos. Esta misma téc-

nica es también utilizada en la actualidad para mejorar la visualización de los brazos de dineína. El camino quedó así abierto para llegar al conocimiento de la etiopatogenia del síndrome de Kartagener, cuyos progresos, fruto de numerosas "casualidades muy trabajadas", son un interesantísimo ejemplo del progreso de la ciencia médica.

El trastorno más característico del sistema mucociliar es el Síndrome de Discinesia Ciliar Primaria (SDCP o DCP). El descubrimiento de este síndrome congénito y hereditario se ha llevado a cabo en varias etapas que se iniciaron a principios de este siglo con la descripción del síndrome clínico y que culminaron en 1976 con el descubrimiento del defecto morfológico asociado al mismo. Actualmente, estamos en la fase de la investigación genética del gen o genes responsables de la transmisión de la enfermedad.

En efecto, en 1901 Oeri describió por primera vez la asociación de bronquiectasias y *situs inversus*. En 1904, Siewert profundizó en la descripción del síndrome tras aportar un paciente con sinusitis, bronquiectasias y *situs inversus*. En 1933, Kartagener describió a 4 pacientes con sinusitis, bronquiectasias, *situs inversus* y esterilidad masculina. Desde entonces, su nombre se ha asociado al del síndrome y, de hecho, durante varias décadas el síndrome de Kartagener ha sido el término descriptivo de la tríada consistente en rinosinusitis crónica, bronquitis crónica con bronquiectasias y *situs inversus*.

A pesar de estas observaciones clínicas, la fisiopatología del síndrome de Kartagener no fue conocida hasta que mejoraron las técnicas de Microscopía Electrónica (ME). En 1975 se hizo un descubrimiento inesperado: los espermatozoides de algunos varones eran inmóviles y carecían de brazos de dineína. Como los brazos de dineína eran la entidad productora de la fuerza motriz de cilios y flagelos, se podía esperar una ausencia de brazos de dineína en estos espermatozoides. Estos hallazgos no eran, pues, sorprendentes. La sorpresa llegó con la información obtenida posteriormente: dos de los varones descritos con espermatozoides inmóviles eran hermanos y uno de ellos tenía un *situs inversus*. Un tercer y cuarto varón con el mismo defecto en el flagelo de los espermatozoides tenían también un *situs inversus*. Así, tres de los cuatro hombres con falta de brazos de dineína en sus espermatozoides tenían *situs inversus* y el cuarto tenía un hermano con *situs inversus*. El *situs inversus* tiene una prevalencia de 1/8.000-1/10.000 en la población general. En este grupo de pacientes, la prevalencia era mucho mayor. Por lo tanto, debía haber una conexión entre la falta de brazos de dineína y el *situs inversus*.

Poco después se observó una ausencia de aclaramiento mucociliar pulmonar en estos enfermos. El paso siguiente estaba claro: era lógico examinar la ultraestructura de los cilios de la mucosa respiratoria, puesto que podía preverse una alteración similar a la del flagelo de los espermatozoides. Así pues, en 1976, Afzelius[5] descubrió que faltaban los brazos de dineína en los cilios

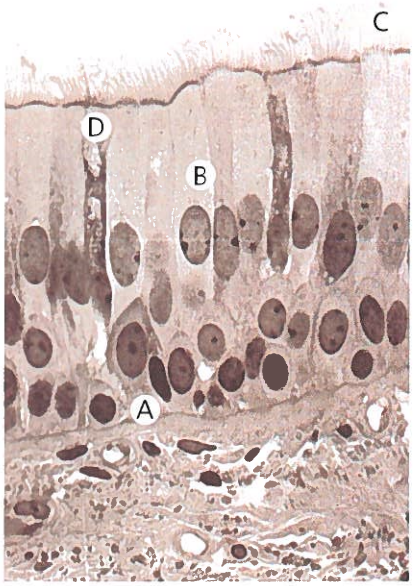


Figura 1
Epitelio ciliado pseudoestratificado de las fosas nasales.
A: Células basales.
B: Célula cilíndrica ciliada.
C: Cilios.
D: Célula caliciforme.

respiratorios de pacientes con síndrome de Kartagener. Ese mismo año, Pedersen y Mygind observaron que estos pacientes tenían, además del déficit de dineína, una ausencia de transporte mucociliar nasal y bronquial.

En 1977, Eliasson et al. estudiaron a 7 pacientes con infecciones crónicas de la vía aérea y esterilidad masculina por inmovilidad de sus espermatozoides. En todos ellos se demostró una ausencia de transporte mucociliar en la vía aérea inferior, pero sólo 4 tenían *situs inversus*. El estudio ultraestructural puso de manifiesto que no todos los cilios carecían de brazos de dineína, ya que en algunos pacientes los brazos existían, en tanto que presentaban otras alteraciones de la ultraestructura ciliar. Ello permitió proponer una denominación más apropiada para este grupo de enfermedades: "síndrome de inmotilidad ciliar". Este síndrome agruparía a todas las alteraciones congénitas ciliares productoras de un mal funcionamiento ciliar con ausencia de aclaramiento. En él estaría incluido el síndrome de Kartagener, término que serviría para designar a los pacientes con síndrome de inmotilidad ciliar que, además, tenían un *situs inversus*.

Posteriormente, se observó que la inmotilidad ciliar no era absoluta, encontrándose en algunos casos una batida ciliar anormal, disquinética. Las consecuencias clínicas eran las mismas: estasis mucociliar e infecciones de repetición de las vías aéreas. Se propuso entonces el término de "síndrome de discinesia ciliar".

Finalmente, para diferenciar a este síndrome, congénito y hereditario, de las alteraciones ciliares acontecidas por exposición a diferentes noxas exógenas, Sleight, junto con otros 23 científicos,[6] propusieron el término "Discinesia Ciliar Primaria" (DCP) para la forma congénita *versus* "Discinesia Ciliar Secundaria" (DCS) para la forma adquirida.

De esta forma, se llega al concepto actual de "Síndrome de Discinesia Ciliar Primaria" (SDCP): trastorno genéticamente determinado que se caracteriza por un movimiento ciliar ineficaz o una ausencia del mismo. El término "síndrome de Kartagener" designa a los pacientes con DCP que tienen, además, *situs inversus*.

CILIOS, MOCO Y SU INTERACCIÓN: EL SISTEMA DE TRANSPORTE MUCOCILIAR

El sistema de transporte mucociliar es el más primitivo y esencial de los mecanismos de defensa del tracto respiratorio. Gracias a su normal funcionamiento, se consigue una superficie húmeda y relativamente limpia de toda la mucosa respiratoria. El sistema de transporte mucociliar nasal en particular juega un papel preponderante en la depuración del aire inspirado y, por lo tanto, en el mantenimiento de la salud del organismo entero. En las

fosas nasales se produce el principal depósito de partículas extrañas, dependiendo este fenómeno del diámetro de las partículas inhaladas. Las partículas cuyo diámetro oscila entre 1 y 10 micras se depositan preferentemente en la nariz. La fuerza de los cilios y las propiedades adhesivas del moco son tales que incluso partículas de 0,5 mm de diámetro son transportadas por este sistema.[7] También las bacterias son atrapadas y depuradas rápidamente antes de penetrar y establecerse en el epitelio. La protección frente a los virus no parece ser tan eficaz, dado que algunos virus pueden incluso poseer una especial afinidad por los receptores ciliares. La eficacia de este mecanismo depende del sistema mucociliar de autolimpieza, sin el cual el filtro nasal perdería rápidamente su función y expondría a la contaminación a las vías aéreas inferiores.

Desde el punto de vista filogenético, este sistema combina dos de los más primitivos logros de la naturaleza: la producción de moco, ya presente en las algas primitivas, y los principios de locomoción y transporte por el movimiento de los cilios, realizado a la perfección en algunos protozoos.

Dos son, por lo tanto, los elementos fundamentales del sistema mucociliar: los cilios y las secreciones respiratorias. La interacción entre ambos generará el funcionamiento del sistema: el aclaramiento mucociliar.

El cilio respiratorio

Las fosas nasales, los senos paranasales, el oído medio, las trompas de Eustaquio, la rinofaringe, la parte de la laringe, la tráquea y los bronquios, hasta los bronquiolos terminales, están cubiertos por un epitelio pseudoestratificado ciliado. Cada célula posee entre 50 y 200 cilios, sobre los que se dispone una capa de secreción (figura 1).

Los cilios del epitelio respiratorio son proyecciones delgadas, largas y móviles, con motilidad intrínseca, que surgen de la superficie luminal de la célula. Miden de 4 a 6 micras de longitud y 0,3 de diámetro, aunque son más cortos en los bronquios terminales. Deben batir en un medio líquido o mueren. En el hombre, además de en las células del epitelio respiratorio, los cilios funcionan en las trompas de Falopio, endometrio, epéndimo, receptores neurosensoriales coclovestibulares, retinianos y olfatorios. Las células de la córnea son monociliadas.[7]

La estructura ciliar consta de un axonema ciliar que se proyecta desde la superficie apical de la célula, un cuerpo basal situado por debajo de la superficie apical de la célula y la membrana celular que lo recubre. El extremo de los cilios posee unas estructuras como espículas que sirven para mejorar la adherencia al moco y se conocen como corona ciliar (figura 2). En la figura 3 se puede apreciar la ultraestructura del axonema ciliar con todos sus componentes: microtúbulos, uniones de nexina, brazos radiales, brazos de dineína y vaina central, que rodea al par de microtúbulos cen-

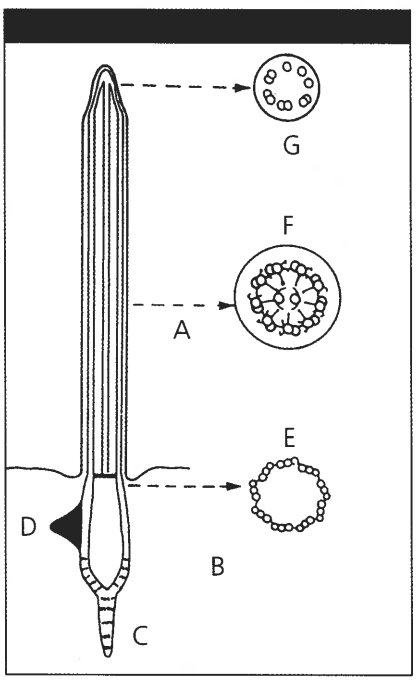


Figura 2
Componentes del cilio respiratorio.
A: Axonema ciliar.
B: Cuerpo basal.
C: Raíz ciliar.
D: Pie basal, perpendicular a la superficie celular y que indica la dirección del movimiento ciliar efectivo.
E: Estructura en tripletes de los microtúbulos periféricos y sin par central del área intracelular ciliar.
F: Estructura típica 9+2 en la parte media del axonema.
G: Parte apical del cilio. Se ha perdido el par central de microtúbulos y una parte de los microtúbulos periféricos.
Flecha: Corona ciliada.

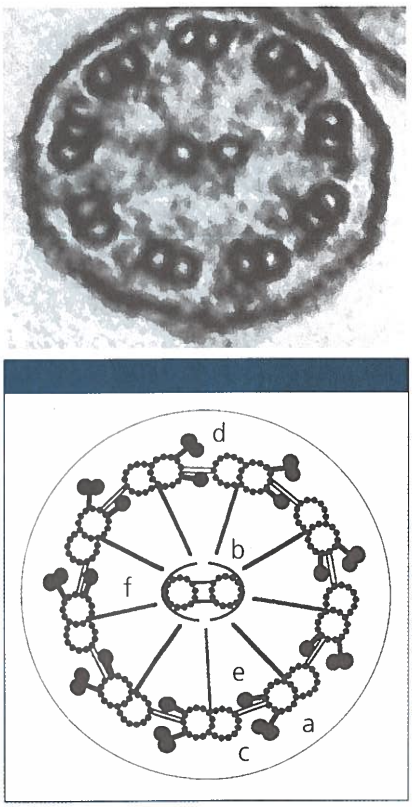


Figura 3
Corte transversal del cilio a nivel medio del axonema. Patrón típico 9+2.
a: Microtúbulos periféricos.
b: Microtúbulos centrales con su vaina.
c: Brazos externos de dineína.
d: Uniones de nexina.
e: Brazos internos de dineína.
f: Brazos radiales.

trales. Los microtúbulos se disponen en el típico patrón "9+2" y están compuestos por una proteína tubular: la tubulina. Los microtúbulos van terminando a diferentes niveles del axonema (figura 2), hecho importantísimo a tener en cuenta a la hora del diagnóstico morfológico de las alteraciones ciliares. Los brazos de dineína externos e internos consisten en una ATPasa, la dineína, que es el verdadero motor del cilio.

La parte del cilio situada por debajo de la superficie celular es el cuerpo basal, compuesto por un pie basal, que indica la dirección del movimiento ciliar efectivo, y una raíz ciliar. El axonema sufre cambios a este nivel: los microtúbulos centrales y los brazos de dineína terminan cerca de la superficie celular. Los dobletes periféricos continúan y se transforman en tripletes por adición de un microtúbulo (figuras 2 y 4). Esta estructura del cuerpo basal es idéntica a la del centríolo de la mitosis en el núcleo celular y está en relación con el proceso de ciliogénesis, durante el cual numerosos centríolos emigran hacia el borde apical de la célula y de ellos nace cada cilio.

Los cilios respiratorios baten constantemente a una frecuencia media de 1.000 batidas por minuto y mueven los materiales de su superficie a una velocidad variable de entre 3 y 25 mm/min, dependiendo de la localización y de las condiciones medioambientales. Es altamente característica la moción bifásica, que consiste en un movimiento rápido efector y un movimiento lento de recuperación, siendo la duración relativa de ambas fases de 1:3. El pie basal y un plano perpendicular a los dos microtúbulos centrales indican cuál es la dirección del movimiento ciliar eficaz. Durante el movimiento efector, el extremo del cilio alcanza la capa más superficial de la secreción o capa de gel, en la que se depositan los materiales extraños inhalados, de forma que es propulsado en la dirección del movimiento efectivo (figura 5). El movimiento ciliar se produce por un deslizamiento de los microtúbulos periféricos entre sí, según la teoría del microtúbulo deslizante, procediendo la energía necesaria de los brazos de dineína. Los brazos radiales actuarían transformando el deslizamiento de los microtúbulos en flexión de los cilios, al actuar como una palanca de resistencia entre los mismos.

La batida del cilio respiratorio está controlada por dos mecanismos probablemente independientes:

- El primero utiliza 3'5' adenosina monofosfato cíclico (AMPc), de manera que al aumentar el AMPc, se incrementa el ATP.

- El segundo depende de los cambios en el calcio intracelular, mediante un sistema calciocalmodulina-dependiente.

La finalidad de la batida ciliar en la vía aérea es el transporte de moco y del material sobre él depositado hacia la faringe, desde las fosas nasales y el ár-

bol traqueobronquial, para, de esta manera, ser deglutido y así eliminado. La consecución de este fin depende de:[8]

- Cantidad y viscoelasticidad del moco y del fluido periciliar.
- Número de células ciliadas.
- Frecuencia de batida ciliar.
- Coordinación de la batida ciliar dentro de una misma célula y entre las células adyacentes.

Una palabra clave en la coordinación de la motilidad es el término "metacronal". Cuando la superficie de un área ciliada se ve al microscopio, se observan ondas que se parecen a campos de trigo batidos por el viento. Una sección paralela a las ondas de la membrana mucosa mostraría a todos los cilios batiendo en la misma fase: es la llamada "sincronía". En todas las otras secciones los cilios estarían en diferente fase, pero en una forma muy organizada, en la que el siguiente cilio en la fila también está en la siguiente fase del ciclo de batida. Se puede hablar de "sincronía", "ondas metacronales", "coordinación metacronal" o "metacronía", y su finalidad sería evitar la colisión entre cilios en diferentes fases del movimiento.[7]

Secreciones de las vías aéreas

El otro componente esencial para el funcionamiento del sistema son las secreciones de las vías aéreas, ya que sin moco los cilios no baten.

El moco es un fluido complejo y heterogéneo constituido en su mayor parte por agua. El resto lo forman glicoproteínas (también llamadas mucinas o mucoproteínas), lípidos, inmunoglobulinas, enzimas proteolíticas, DNA, actina y electrolitos.

El volumen normal de secreción de moco en las vías aéreas oscila entre 0,1 y 0,3 ml por kilo de peso y día. Se origina, principalmente, de las células caliciformes y de las glándulas serosas y seromucosas de la submucosa. Otras células epiteliales y la trasudación desde la sangre contribuyen también, aunque en menor proporción, a la formación de la secreción respiratoria.

Los cilios no pueden transportar material alguno en ausencia de moco o un equivalente. Su papel es altamente específico, ya que en ausencia del moco suficiente el sistema falla, y con la adición de moco o su equivalente se restaura la normal función de aclaración. La motilidad ciliar persiste varias horas tras la muerte, pero progresivamente el aclaramiento se hace irregular e ineficaz, probablemente por alteraciones en las características del moco. Además de esta implicación directa del moco en el transporte mucociliar, en la mucosa nasal cumple otras funciones: atrapamiento de las sustancias inhaladas; protección

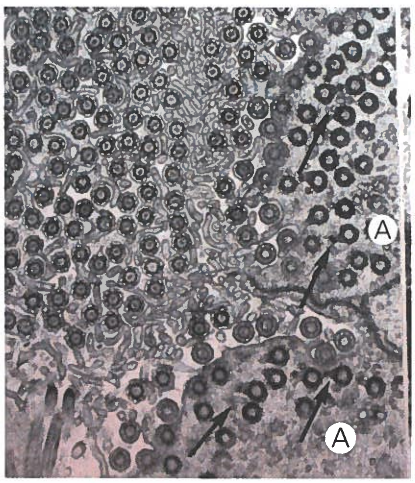


Figura 4
Las zonas A representan a una célula ciliada por debajo de la membrana celular. Se observan los tripletes de túbulos periféricos y los pies basales paralelos a la superficie apical de la célula (flechas).

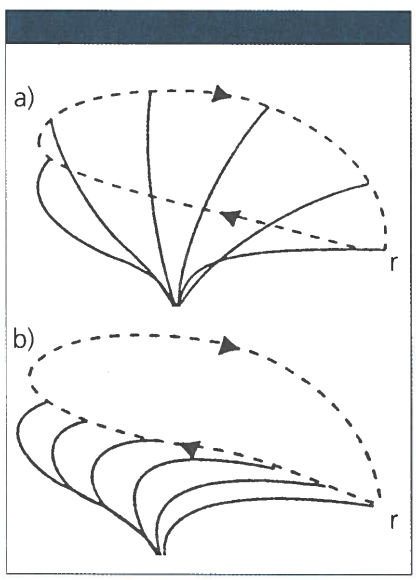


Figura 5
Representación esquemática de la batida ciliar.
a) Onda efectiva: el cilio se extiende y bate hasta alcanzar la posición de reposo. Se mueve hacia la derecha, propulsando el moco en esa dirección.
b) Onda de recuperación: el cilio comienza el movimiento desde la posición de reposo (r), en el sentido de las agujas del reloj, hacia la izquierda.

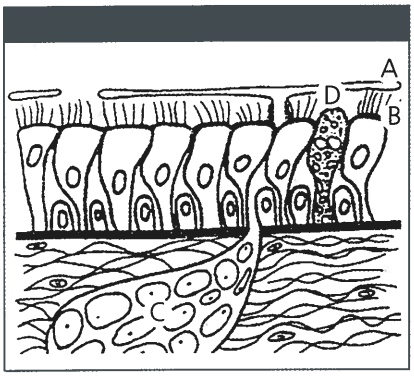


Figura 6
Esquema de la disposición y producción de moco.
A: Capa de gel del moco.
B: Capa de sol o fluido periciliar.
C: Glándula submucosa.
D: Célula caliciforme.

del epitelio frente a las bajas temperaturas y la baja humedad; reacción química con gases inhalados y aerosoles; y reacción con los virus atrapados: las glicoproteínas contienen ácido siálico que atrapa a las hemaglutininas de los virus *influenzae* A y B.[9]

El moco posee una naturaleza heterogénea que se constituye en dos capas distintas. En 1934, Lucas y Douglas dedujeron que debían existir dos capas distintas de secreciones: una lámina superficial y viscosa de moco o capa de gel y una capa subyacente de líquido periciliar seroso o capa de sol, de 6-8 micras de espesor (figura 6). La capa superficial o de gel actuaría como una banda transportadora que se mueve a lo largo de los extremos de los cilios. Esta capa atrapa las partículas inhaladas y resulta tan adherente que estas partículas quedan pegadas a ella con un mínimo contacto. Tiende a formar una capa continua, aunque en muchas áreas es discontinua. Procede de la secreción de las células caliciformes y las glándulas submucosas.

Los cilios están rodeados por una capa de líquido periciliar más fluido o capa de sol que permite la movilidad ciliar (figura 6). El espesor de esta capa se aproxima a la longitud de los cilios y se mantiene dentro de unos límites estrechos gracias a la formación de la capa de gel.[9] Es una capa acuosa, continua, de baja viscosidad, que se origina a partir de la trasudación epitelial y del transporte activo de iones a través de las células epiteliales, con el consiguiente flujo pasivo de agua. El espesor de la capa periciliar es un factor clave para el éxito de aclaración del moco por el cilio. Si la capa periciliar es demasiado profunda, los cilios y el moco no pueden interactuar, y si es muy delgada, el moco afecta al tallo del cilio e impide un patrón de batida ciliar efectivo.[10]

Mecanismos de aclaramiento y flujo de moco

En circunstancias normales, dependemos del sistema mucociliar para aclarar el árbol traqueobronquial y las fosas nasales de sus secreciones y partículas depositadas. Hay otros mecanismos capaces de suplir parcialmente a este sistema cuando no funciona: los macrófagos alveolares, la tos y los estornudos. Sin embargo, no se consigue un buen estado de salud sin un correcto aclaramiento, como podemos observar en los pacientes afectos de un síndrome de discinesia ciliar primaria. La eficiencia de este sistema depende de una adecuada y coordinada batida ciliar y de la naturaleza de los fluidos que cubren su superficie. Estos dos componentes, en conjunto y por separado, pueden verse influidos por una amplia variedad de agentes farmacológicos y por el medio ambiente.

El transporte mucociliar se lleva a cabo siempre en la misma dirección dentro de una cierta área del tracto respiratorio. En el extremo más anterior de la nariz, la corriente se dirige hacia delante, donde los materiales son accesibles a la limpieza manual. Justo detrás, la secreción es movida hacia los meatos, áreas protegidas donde los cilios están bien preservados. Desde otras partes de las paredes laterales y desde el tabique nasal, el flujo de moco está

dirigido ligeramente hacia abajo y atrás, en dirección a la faringe, donde será deglutido de forma habitualmente desapercibida. En los senos paranasales el flujo de moco se encuentra siempre dirigido hacia el *ostium* de desembocadura en la fosa nasal. El flujo del árbol traqueobronquial también es dirigido hacia la faringe (figura 7).

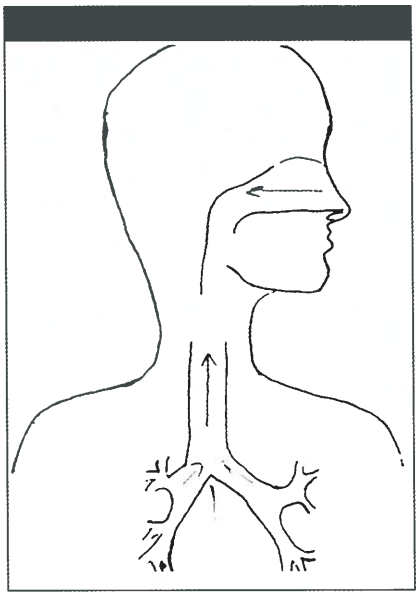


Figura 7
Esquema de la dirección general de la corriente mucociliar hacia la faringe.

El sistema mucociliar es relativamente independiente de la gravedad y del peso que debe ser movido, aunque dentro de unos límites. Los valores de transporte mucociliar encuentran una gran variación entre distintas partes del tracto respiratorio, entre diferentes sujetos, incluso de la misma especie, y, en menor grado, en el mismo sujeto dependiendo de las circunstancias. Un cilio de la nariz humana mide aproximadamente 5 m de longitud y adopta un movimiento de 90° de cilio rígido durante el movimiento efectivo. Durante este movimiento, la distancia recorrida por el extremo del cilio es de 1/2 πx5x10 centímetros o 0,8 mm por minuto, a una frecuencia de 1.000 batidas por minuto.[7]

La velocidad media de aclaramiento del moco en las fosas nasales es de 8 mm/min. La velocidad es similar en la tráquea, pero va disminuyendo conforme penetramos en el árbol traquobronquial, estimándose en 0,5 mm/min en bronquiolos y 1 mm/min en bronquios superiores.[7]

La velocidad de arrastre de las secreciones por el movimiento ciliar depende también del punto de profundidad que consideremos dentro de la propia capa de secreción. Así, el movimiento de la capa de gel será el óptimo, pero a medida que penetremos en la capa de sol irá disminuyendo, de manera que en la superficie apical de la célula no habrá desplazamiento alguno.

TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DEL TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL

El término "aclaramiento mucociliar" indica el mecanismo fisiológico de eliminación de las sustancias inhaladas con la inspiración. El término "transporte mucociliar" indica la eliminación de partículas que hemos depositado expresamente para calcular su transporte. En la práctica, ambos pueden considerarse sinónimos, ya que son la expresión de la misma función fisiológica.

Cuando practiquemos un estudio del transporte mucociliar nasal, deberemos tener en cuenta las variables que puedan modificarlo y, por lo tanto, falsear los resultados. Éstas son:[11]

- Evitar temperaturas y grados de humedad extremos. En nuestro medio, las temperaturas y humedades habituales no influyen en la velocidad de transporte.

- Conocer si el trazador utilizado es soluble en el agua y, por consiguiente, en el moco. Si es soluble, se disolverá en la capa de sol del

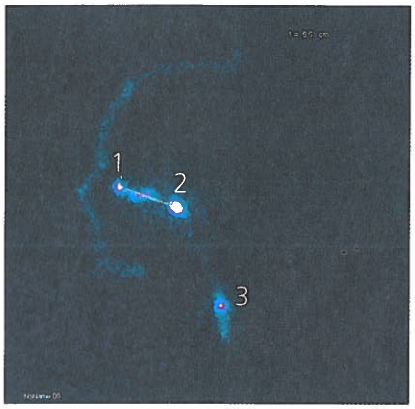


Figura 8
Estudio del Transporte Mucociliar Nasal (TMC) con seroalbúmina-Tc99m.
1: Punto de depósito del trazador.
2: Trazador que ha avanzado hasta la rinofaringe.
3: Trazador deglutiéndose.
1-2: Distancia recorrida por el trazador arrastrado por la corriente mucociliar.

moco, donde el transporte es más lento, de manera que los resultados obtenidos serán distintos con trazadores solubles e insolubles. Los trazadores insolubles reflejan de forma más fisiológica el comportamiento de este sistema.

Podemos utilizar dos métodos para el estudio del transporte mucociliar nasal.

Métodos con trazadores visibles

Se deposita una sustancia coloreada y/o sápida por detrás de la cabeza del cornete inferior y por faringoscopias observamos cuándo llega a la faringe, o bien el paciente nos informa de su sabor. Con ello determinamos el tiempo de transporte mucociliar nasal. Actualmente, los trazadores más utilizados son:

1. La sacarina. Es del tipo de sustancias sápidas. Tiene los inconvenientes de su solubilidad y falta de objetividad.

2. El polvo de carbón vegetal, que es negro, inodoro, insípido, atóxico e insoluble en el agua. Muy visible y de fácil detección. Sus ventajas son la no solubilidad en agua y la objetividad.

Métodos con trazadores invisibles

Consisten en colocar una sustancia radiactiva en el mismo punto de la fosa nasal y seguir su desplazamiento mediante una gammacámara. Podremos con ello calcular la distancia recorrida, que, al dividirla por el tiempo consumido, nos dará la velocidad de transporte mucociliar nasal (figuras 8 y 9). Actualmente, el trazador más utilizado son los macroagregados de albúmina marcados con tecnecio 99 metaestable, que se comportan como una sustancia insoluble. Es la técnica de elección por su objetividad, reproductibilidad y precisión. Es también la técnica de elección en la infancia. La radiación emitida por este trazador no representa, por otra parte, riesgo alguno para el organismo.[12]

En la tabla 1 se recogen los valores normales de tiempo y velocidad de transporte mucociliar nasal según el trazador empleado.

Tabla 1. Valores normales de tiempo y velocidad de Transporte Mucociliar nasal (TMC)

TMC nasal: valores normales	
Velocidad TMC nasal seroalbúmina-Tc99m (insoluble):	Tiempo de transporte mucociliar nasal
>4 mm/min: normal	Polvo de carbón vegetal (insoluble)
2-4 mm/min: aclaramiento lento	<18 min adultos (media 8 min)
<2 mm/min: patológico	<12 min niños
0 mm/min: estasis mucociliar	Sacarina (soluble): <30 min

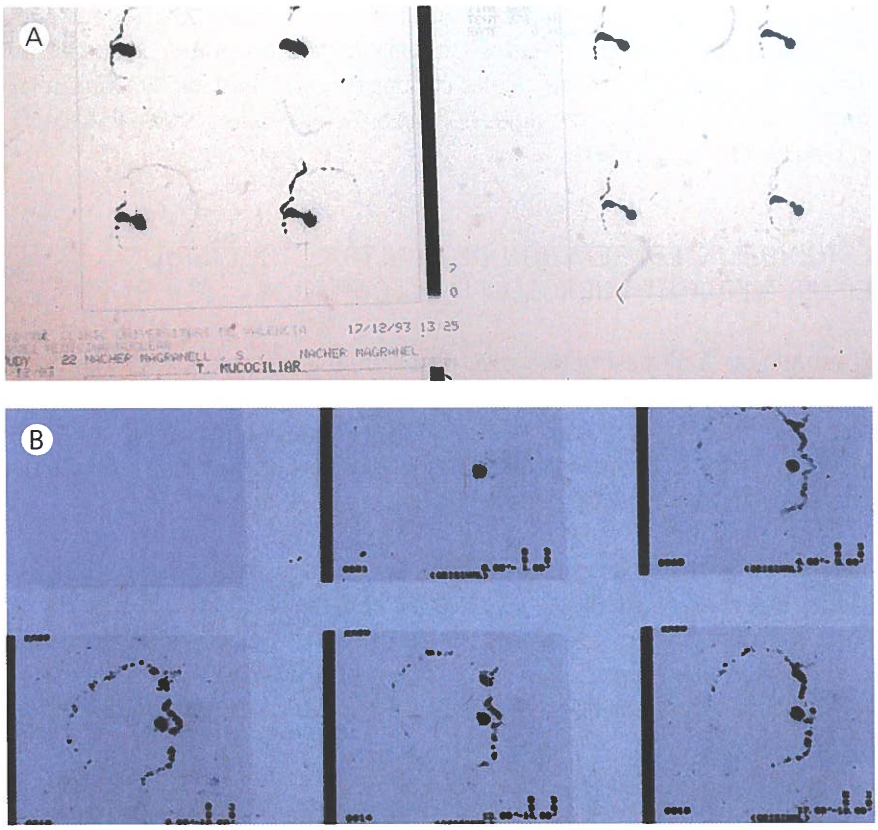


Figura 9
Estudio del TMC con seroalbúmina-Tc99m.
A: Estudio normal: el trazador avanza, movido por la corriente mucociliar, hasta la faringe.
B: Estudio patológico: ausencia de movilidad del trazador.

MEDIDA DE LA FRECUENCIA DE BATIDA CILIAR

El estudio del transporte mucociliar nasal informa del funcionamiento real y global del sistema. El análisis de la Frecuencia de Batida Ciliar (FBC) estudia uno de los componentes de la función ciliar, pero probablemente será una técnica de elección en el diagnóstico de la DCP en el futuro.

Los distintos métodos actualmente vigentes (microcinematografía, microfotooscilografía, estroboscopia y láser) se basan en analizar los cambios de señal originados en las distintas fases de la batida ciliar y convertirlos en una variable que, al final, nos dará la FBC. La FBC normal es de aproximadamente 1.000 batidas por minuto.

Estos estudios pueden aplicarse directamente a muestras obtenidas de la misma forma que para el estudio ultraestructural (ver apartado siguiente), depositadas convenientemente en una placa en un medio de cultivo celular, observadas con un microscopio al que se conectará el dispositivo elegido. Mediante un *software* calcularemos la FBC. El principal inconveniente en la actualidad es que resulta muy difícil distinguir entre inmovilidad y discinesia, de manera que en aquellos SDCP en los que el cilio se mueve incoordinadamente podemos obtener un falso negativo.

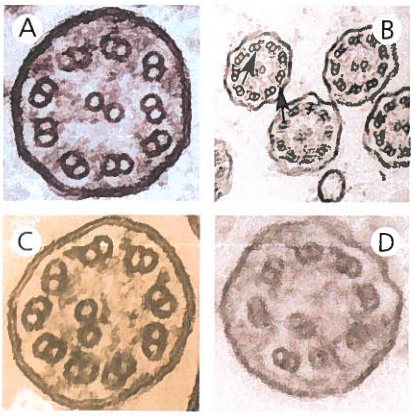


Figura 10
Diferentes alteraciones congénitas de la ultraestructura ciliar (SDCP).
A: Ausencia completa de brazos de dineína.
B: Ausencia predominante de brazos internos de dineína (flechas).
C: Par central excéntrico: defecto de brazos radiales.
D: Transposición ciliar: sólo hay 8 pares de túmulos periféricos, el noveno se ha transpuesto hacia el centro del axonema.

Puede ocurrir que la densidad ciliar de la muestra no sea suficiente o adecuada para el análisis. En este caso, se utilizará para hacer un cultivo celular, en el que aparecerán nuevas células ciliadas de características similares a las primitivas. Estos cultivos de células epiteliales tienen interés, sobre todo, para el diagnóstico de la DCP.

ESTUDIO E INTERPRETACIÓN DE LA ULTRAESTRUCTURA CILIAR MEDIANTE MICROSCOPÍA ELECTRÓNICA

El estudio de la ultraestructura ciliar mediante microscopía electrónica debe seguir una metódica rigurosa que preserve los cilios hasta su análisis en perfectas condiciones morfológicas. De lo contrario, las conclusiones del análisis serán erróneas. La interpretación de las posibles alteraciones requiere de una experiencia suficientemente amplia en esta patología.

Las muestras deben tomarse de áreas con alta densidad ciliar, preferiblemente del cornete medio, y sólo deben abarcar la capa más superficial de la mucosa, donde se encuentran las células ciliadas. Por lo tanto, no deberá realizarse biopsia, sino un curetaje. No es necesaria ni conveniente la aplicación de anestesia tópica, para que no se modifique la morfología ciliar.

El procesado de las muestras será sistemáticamente llevado a cabo de la siguiente manera: las muestras deben ser fijadas por inmersión durante dos horas en glutaraldehído diluido al 2,5% en tampón de Sorensen (0,03 molar, pH 7,4). A continuación, se lavan durante 30 minutos en el mismo tampón, para luego ser refijadas en tetróxido de osmio al 1% durante una hora. Deshidratadas las piezas en concentraciones crecientes de acetona, se incluyen en EPON. Cortes semifinos de todas las muestras se tiñen con azul de toluidina, eligiendo con ellos las áreas más representativas para realizar los cortes ultrafinos. Tras teñirlos en acetato de uranilo y citrato de plomo, se estudian con un microscopio electrónico.

Para la correcta valoración de los defectos ciliares, deben analizarse no menos de 100 cortes transversales de cilios por paciente, de los que al menos el 40% debe presentar la misma alteración para considerarse significativa. Este punto es esencial, puesto que en controles sanos el 3-5% de los cilios muestra alteraciones ciliares. Los defectos ciliares más frecuentemente encontrados en sujetos normales son: cilios compuestos, anormalidades numéricas de los microtúbulos periféricos y evaginaciones de la membrana ciliar. Consideraremos que hay una ausencia de brazos de dineína (internos, externos o ambos) cuando la media de brazos de dineína contados es menor de dos por corte ciliar transversal. Consideraremos que la orientación ciliar es normal si la variación del eje ciliar está por debajo de 28°.[13-15]

El axonema ciliar debe ser valorado a una altura adecuada, puesto que en las zonas apical y subepitelial la ultraestructura ciliar es distinta (figuras 2 y 4) y no por ello patológica.

Dados los múltiples componentes del axonema y, por lo tanto, las múltiples alteraciones posibles, es importante conocer cuáles corresponden a una DCP y cuáles dependen de agresiones de distinta índole (DCS). Este punto es clave en el diagnóstico de DCP.

Actualmente, hay consenso respecto a las **alteraciones congénitas de la ultraestructura ciliar** y su correlación con la inmovilidad o la discinesia que conlleva.[16,17] Son las siguientes:

1. Ausencia completa de brazos de dineína: genera una inmovilidad ciliar completa (figura 10A).

2. Ausencia o defecto (brazos cortos) de brazos internos de dineína: genera una discinesia ciliar vibratoria (figura 10B).

3. Ausencia o defecto (brazos cortos) de brazos externos de dineína: genera una inmovilidad en el 50-60% de los cilios.

   La ausencia o el defecto de los brazos de dineína (internos, externos o ambos) es la anomalía ciliar más frecuente en el SDCP.

4. Defecto de los brazos radiales. Los brazos radiales son difíciles de ver, pero este defecto se manifiesta como un par central excéntrico por falta de anclaje. Genera una discinesia ciliar "en ola" (figura 10C).

5. Transposición ciliar: microtúbulos periféricos en situación central. Genera una discinesia ciliar rotatoria (figura 10D).

6. Desorientación ciliar: genera también una discinesia ciliar, aunque no se conoce con certeza si se trata de un defecto congénito o adquirido.

7. Cilios con ultraestructura normal. Se encuentra en un porcentaje de pacientes que va del 3 al 30% según las series. En estos casos, la alteración estaría a nivel molecular o enzimático.

Así pues, sólo la ausencia completa de brazos de dineína es causa de inmovilidad ciliar absoluta. Los demás defectos producen discinesia ciliar: movimiento ciliar ineficaz. La consecuencia es la misma y las manifestaciones clínicas también: estasis mucociliar e infecciones crónicas y permanentes de las vías aéreas.

Hay otras muchas alteraciones de la ultraestructura ciliar, pero se deben a agresiones externas, de distinta naturaleza, ya sea infecciosa, inflamatoria o tóxica. En definitiva, se trata de **anomalías ciliares adquiridas**:

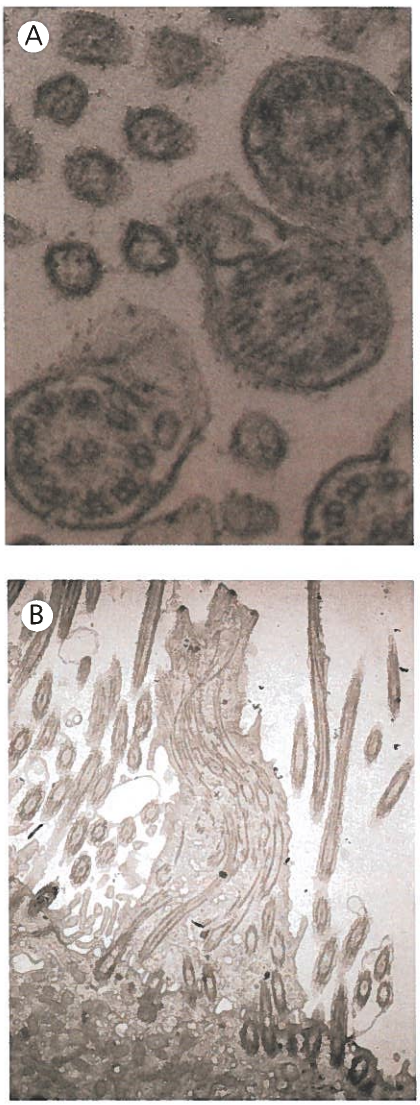


Figura 11
Alteraciones ciliares adquiridas (DCS).
A: Evaginaciones de la membrana ciliar.
B: Fusión de cilios que origina un megacilio.

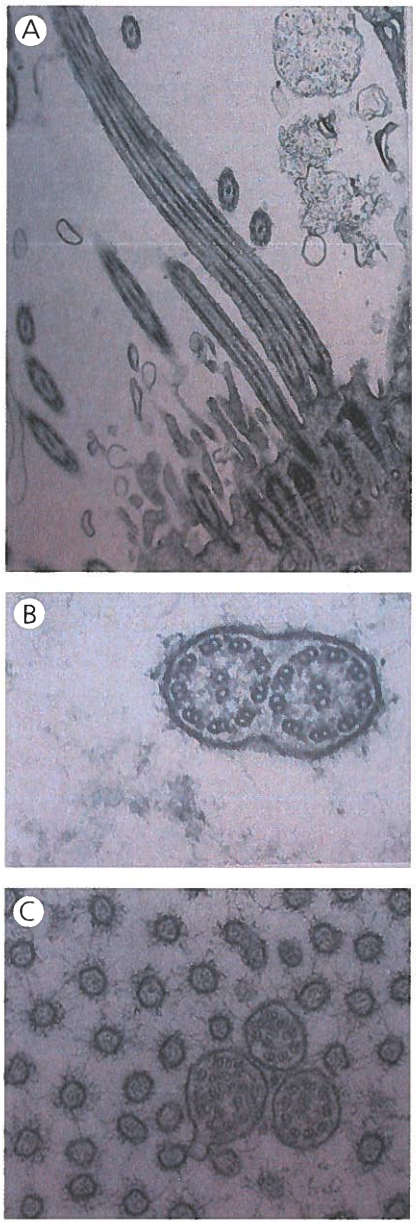


Figura 12
Alteraciones ciliares adquiridas (DCS).
A y B: Cilios compuestos.
C: Cilios fusionados y desestructurados.

1. Anomalías del patrón 9+2 de los microtúbulos.

2. Anomalías de la membrana ciliar: fusión de cilios y evaginaciones (figura 11).

3. Cilios compuestos: axonemas múltiples incluidos en una membrana celular común (figura 12).

4. Inclusiones intraciliares: son partículas electrodensas de calcio localizadas en el interior de la membrana ciliar.

Se han descrito anormalidades ciliares asociadas al SDCP, pero como *case reports*, pendientes de confirmación como tales: déficits de uniones de nexina, ausencia del par central de microtúbulos, axonemas incompletos, cilios largos y cilios en palo de jockey.

FACTORES MODIFICADORES DE LA FUNCIÓN MUCOCILIAR

Un porcentaje variable de sujetos sanos exhibe un transporte mucociliar muy enlentecido: son los conocidos como "aclaradores lentos". En nuestro ambiente, este porcentaje se sitúa en torno al 1%, aunque en algunas series se eleva hasta el 20%, pero en unas condiciones medioambientales muy diferentes a las nuestras. No hay hasta el presente una explicación clara de este hallazgo, pero es muy conveniente tenerlo presente en el diagnóstico clínico.[18]

Probablemente, existe una determinación genética de la velocidad de aclaración mucociliar. El transporte es muy similar en gemelos homocigotos, menos en gemelos heterocigotos y todavía menos entre sujetos normales no familiares.

También el envejecimiento influye en el transporte mucociliar, de forma que la velocidad de transporte se enlentece a partir de la sexta década de la vida.[18] Este fenómeno puede ser el resultado de una relativa desecación de las secreciones, consecuencia de la pérdida generalizada del contenido de agua corporal. En el recién nacido, la velocidad de transporte mucociliar es muy similar a la del adulto.[19]

La función mucociliar depende de la temperatura y de la humedad. La actividad ciliar aumenta con la temperatura, siendo máxima a 36-40°C. Temperaturas superiores no sólo no aumentan más la actividad, sino que reducen la viabilidad de los cilios. Sin embargo, *in vivo* las condiciones de temperatura y humedad ambientales no influyen en la velocidad de aclaramiento, consecuencia de la notable eficacia de la nariz como sistema humectante. Ello no implica de forma absoluta que la inhalación de aire muy frío y muy seco no sea perjudicial si actúa durante un tiempo muy prolongado.[18]

La deshidratación sistémica altera profundamente el transporte mucociliar, ya que, aunque los cilios siguen batiendo, se produce un espesamiento de las secreciones que imposibilita el transporte.

Un exceso de moco aumenta la carga que deben transportar los cilios y hace el movimiento ciliar difícil a causa de la excesiva viscosidad. Así, en la fibrosis quística y en el asma bronquial, la secreción puede ser tan espesa y pegajosa que sea imposible su arrastre por los cilios.

Los medicamentos, tanto de aplicación tópica como sistémica, pueden alterar el transporte mucociliar. Los vasoconstrictores y anestésicos de aplicación tópica, estimulantes e inhibidores del sistema nervioso simpático, parasimpático y central, ciertos diuréticos, los neuropéptidos, excipientes, etc. han demostrado influir, positiva o negativamente, sobre el sistema de transporte mucociliar.[18,19]

Estímulos mecánicos pueden también influir sobre el transporte mucociliar. Las ondas sonoras de alta frecuencia aceleran considerablemente el transporte mucociliar, posiblemente por cambios positivos en la viscoelasticidad del moco.

La polución ambiental actúa sobre el transporte mucociliar a través de distintos componentes. El anhídrido sulfúrico aumenta la capa de gel dificultando su arrastre por los cilios. El flujo mucociliar también se ve alterado por la exposición al formaldehído, ozono, cloro, anhídrido carbónico y concentraciones muy altas de oxígeno. La exposición ocupacional durante años al polvo de madera trastorna la función mucociliar y favorece el desarrollo de una metaplasia escamosa, con la posible evolución a carcinoma nasosinusal.[19]

La infección de las vías aéreas es la causa más frecuente de grave alteración mucociliar. Las lesiones producidas por los virus son muy severas, llegándose a producir una pérdida completa de células epiteliales, favoreciendo de este modo la proliferación bacteriana y la sobreinfección. Numerosos factores contribuyen a la disfunción mucociliar en las enfermedades respiratorias (figura 13).[19]

Este sistema tiene también su patología intrínseca, que puede afectar al componente mucoso, como la fibrosis quística, o a los cilios, como en el síndrome de inmotilidad ciliar. La describiremos en los apartados siguientes.

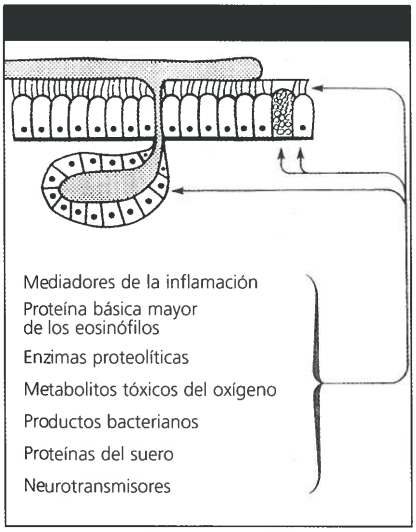


Figura 13
Diferentes mecanismos patogénicos de la discinesia ciliar secundaria.

PATOLOGÍA CILIAR CONGÉNITA: SÍNDROME DE DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

Todos los factores expuestos en líneas precedentes ocasionan una alteración del sistema mucociliar secundaria a los mismos y reversible: la llamada DCS.

Sin embargo, los síndromes clínicos por fallo primario y congénito del sistema mucociliar son los más graves e incluyen:

1. Trastornos mucociliares por alteraciones de la secreción: Fibrosis Quística (FQ) y Síndrome de Young (SY), considerado actualmente como una variante de la FQ. Constituyen un problema de mayor amplitud orgánica, puesto que afectan también al aparato digestivo y el fallo mucociliar sólo influye parcialmente en la evolución de la enfermedad.[20] No van a ser objeto de estudio en este trabajo. Un dato interesante para el diagnóstico diferencial es que los pacientes masculinos tienen azoospermia, a diferencia del SDCP, en el que el número de espermatozoides es normal, pero son inmóviles.

2. Trastornos mucociliares por alteraciones de la motilidad ciliar: SDCP.

El SDCP es un desorden genético caracterizado por una enfermedad infecciosa crónica del tracto respiratorio superior e inferior, infertilidad masculina y *situs inversus* en el 50% de los pacientes afectados, constituyendo entonces el Síndrome de Kartagener (SK).

Figura 14
Resumen de la fisiopatología del SDCP (OMC: Otitis Media Crónica).

INMOTILIDAD CILIAR O DISCINESIA CILIAR

A) ESTASIS DE LAS SECRECIONES RESPIRATORIAS:
Infecciones de vías respiratorias altas y bajas crónicas desde el nacimiento
(sinusitis crónica, bronquitis crónica con bronquiectasias, hipoplasia de senos paranasales [frontales], OMC)

B) ESPERMATOZOIDES INMÓVILES:
Esterilidad masculina

C) DISPOSICIÓN AL AZAR DE LOS ÓRGANOS INTERNOS:
***Situs inversus* en el 50% de los casos**
(síndrome de Kartagener o de Afzelius)

Epidemiología

Tiene un patrón hereditario autosómico recesivo, sin predilección por el sexo, aunque se ha descrito una familia con una posible herencia autosómica dominante o ligada al cromosoma X.[19] Afecta a todas las razas humanas. Hasta ahora, mutaciones en dos genes, DNA11 y DNAH5, se han asociado con una minoría de casos con SDCP/SK (30%).[21] Los primeros análisis en un gran número de familias con SDCP/SK revelan una gran heterogeneidad.

La incidencia de la enfermedad es de aproximadamente 1/16.000 nacidos, 1/32.000 en el SK, ya que sólo el 50% de los pacientes con SDCP tiene *situs inversus*.

Tabla 2. Correlación entre órgano y cuadro sindrómico en el SDCP

Localización de los cilios	Problemas asociados
Fosas nasales	Rinorrea
Senos paranasales	Sinusitis crónica. Hipoplasia de senos
Trompa de Eustaquio	Infecciones de oído, hipoacusia
Árbol traqueobronquial	Bronquitis crónica y bronquiectasias
Nervios sensoriales del olfato	Desconocido
Células sensoriales vestibulares	Desconocido
Trompas de Falopio	Embarazo ectópico
Epéndimo de la médula espinal y ventrículos	Cefalea recurrente y depresión
Córnea	Deformidades corneales
Vasos eferentes	Desconocido
Cola espermatozoides	Espermatozoides inmóviles
Células primordiales viscerales	*Situs inversus*

Clínica

La ausencia de motilidad ciliar o un movimiento ciliar ineficaz (discinesia) generará una secuencia de acontecimientos fisiopatológicos que abocará al síndrome clínico conocido como SDCP (figura 14).

Los problemas clínicos que sufren estos pacientes provienen de las distintas áreas del organismo en las que los cilios desempeñan alguna función (tabla 2) y son diferentes en las distintas etapas de la vida. En el periodo neonatal, el distrés respiratorio es un problema común y algunos recién nacidos deben permanecer en la incubadora. El lactante parece que ha nacido con una rinitis y, ciertamente, el signo más característico es la presencia de una rinorrea desde el primer día de vida: los padres dicen que el niño "ha nacido con un resfriado".

En la infancia son frecuentes los problemas crónicos y recurrentes del oído medio, que afectan a más del 80% de estos niños. Pasada la tercera década de la vida, los problemas óticos tienden a remitir. El estasis de las secreciones nasales acarrea infecciones recurrentes de las vías aéreas, siendo la sinusitis crónica de instauración bastante precoz. La poliposis nasal es infrecuente y secundaria a la infección. La hipoplasia de los senos paranasales, en especial los frontales, es un signo muy característico del SCDP y es consecuencia de la ausencia del efecto eutrófico de la mucosa.

Bronquitis y neumonías de repetición son causadas por la ausencia de aclaramiento mucociliar bronquial, viéndose agravadas por la rinorrea posterior.

Consecuencia de las bronquitis de repetición es la formación de bronquiectasias difusas, que se desarrollan precozmente en la infancia. Las bronquiectasias se localizan habitualmente en los lóbulos pulmonares inferiores, mientras que en la FQ se localizan predominantemente en los lóbulos superiores.

Después de la pubertad, los problemas de infertilidad suelen llevar a los pacientes varones al médico, ya que el 80% de los varones son estériles porque sus espermatozoides son inmóviles. El 20% de los varones son fértiles, ya que la ultraestructura de los cilios y los flagelos es idéntica, pero su composición polipeptídica es diferente. La falta de movilidad de los cilios de las trompas de Falopio hizo sospechar que las mujeres también podían ser estériles. De hecho, se han descrito casos de embarazos ectópicos tubáricos en estas mujeres. Pero la fertilidad femenina es normal, ya que existen otros mecanismos que arrastran el óvulo hacia el útero.

Otro síntoma frecuente en estos enfermos es la cefalea, que puede ser secundaria a la sinusitis crónica. Pero, ante un paciente afecto de SDCP y cefalea, debemos tener en cuenta también que el revestimiento epitelial de los ventrículos cerebrales y del acueducto de Silvio es ciliado, de forma que el bloqueo en la circulación del líquido cefalorraquídeo puede ser el origen de una hidrocefalia causante de la cefalea. La hidrocefalia no es un problema muy frecuente, pero ha sido comunicado en varias ocasiones. La hidrocefalia es mucho más frecuente en perros con SDCP y ésta es, por otra parte, la única diferencia de este síndrome entre el perro y el hombre.

El 50% de los pacientes con SDCP tiene un *situs inversus*. Esta extraña asociación permanece no bien explicada, ya que el *situs inversus* afecta al 0,001% de la población general, pero al 50% de estos enfermos. La hipótesis más aceptada actualmente es la defendida por Afzelius: la batida ciliar en embriones normales contribuye a empujar el corazón a la izquierda y a las otras vísceras a su posición habitual. Sólo el azar determinará si las vísceras alcanzan una posición normal o invertida durante la embriogénesis cuando la movilidad ciliar está ausente o es ineficaz.

El hallazgo exploratorio otorrinolaringológico más constante es una rinorrea mucopurulenta que se genera de forma continua: a los 20 minutos de sonarse la nariz está otra vez llena de moco. Esto acontece siempre, en cualquier época del año. A ella se asocia, invariablemente, una tos productiva con broncorrea mucopurulenta de características evolutivas iguales a la rinorrea.

Los exámenes complementarios a llevar a cabo en estos pacientes incluyen:

1. TAC nasosinusal: apreciaremos una hipoplasia de los senos maxilares, esfenoidales y, sobre todo, frontales, que estarán, por otra parte, ocupados por una imagen de densidad de partes blandas.

2. TAC torácico: radiológicamente, a nivel pulmonar, la enfermedad progresa desde el engrosamiento de las paredes bronquiales, con o sin insuflación, al incremento de la insuflación más cambios en el parénquima pulmonar, tales como atelectasias segmentarias, consolidación y bronquiectasias. Puede haber *situs inversus*.

3. Pruebas funcionales respiratorias: la función pulmonar puede ser normal, pero a menudo hacia la tercera década de la vida hay una deficiente función ventilatoria pulmonar que va desde leve a severa. Es consecuencia de los elevados niveles de mediadores inflamatorios generados por la infección permanente.

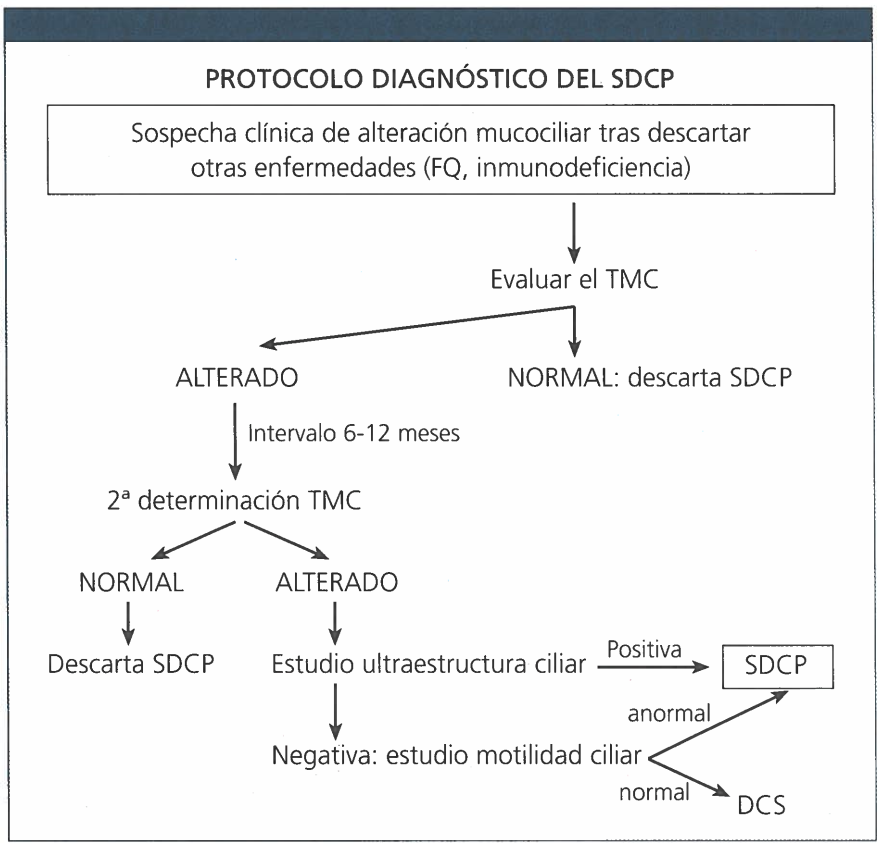


Figura 15
Protocolo diagnóstico del SDCP
FQ: Fibrosis Quística.
TMC: Transporte Mucociliar.

4. Espermiograma: mostrará un número normal de espermatozoides, de aspecto macroscópico normal, pero con una inmovilidad absoluta.

5. Análisis de óxido nítrico nasal exhalado: está muy disminuido en la DCP, pero es un efecto producido por la infección crónica, de manera que no permite distinguir, por sí solo, la DCP de la DCS.

6. La evaluación del transporte mucociliar y de la ultraestructura ciliar confirman el diagnóstico, al que se deberá llegar tras una serie de pasos.

Diagnóstico

El diagnóstico del SDCP debe llevarse a cabo a través de unos pasos diagnósticos que nos ayudarán a descartar otras enfermedades que producen síntomas / signos similares, como la fibrosis quística, la alergia respiratoria y déficits inmunitarios. Ante un paciente con infecciones recidivantes / crónicas de vías aéreas altas y bajas desde el nacimiento, debemos practicar un *screening* diagnóstico que incluya (figura 15):

- Test del sudor: niveles de cloruros >80 mmol/l son típicos de la fibrosis quística. El diagnóstico se confirma con el hallazgo de un genotipo compatible con la enfermedad.[20]

- Cuantificación en sangre de inmunoglobulinas y sus subclases para descartar un déficit inmunitario. Puede coexistir con un SDCP.

- Pruebas alérgicas para descartar una alergia. Puede coexistir con un SDCP.

- Si estas pruebas analíticas son normales o persiste la sospecha de SDCP, el siguiente paso diagnóstico será determinar la velocidad de transporte mucociliar nasal, siempre en un momento evolutivo, con la menor infección activa posible.

- Si el transporte mucociliar es normal, el SDCP queda descartado. Si el transporte mucociliar está alterado, deberemos repetirlo tras unos meses de observación para confirmarlo, ya que el estudio ultraestructural consume mucho tiempo y recursos, y no siempre es diagnóstico. Si en un segundo estudio se confirma la ausencia de transporte mucociliar, procederemos a:

    - Tomar muestra biópsica para estudio de la ultraestructura ciliar.

    - Si este análisis es concluyente (las alteraciones son típicas de DCP), el diagnóstico de SDCP queda establecido.

    - Si el resultado no es concluyente, estudiaremos la movilidad ciliar.

En la práctica clínica habitual en nuestro medio, la medida de la frecuencia de batida ciliar en muchos centros sanitarios no es posible. Es por ello que el diagnóstico de SDCP puede establecerse ante la coexistencia de unos criterios clínicos pertinentes y una alteración permanente del transporte mucociliar:[13]

- Desde el punto de vista clínico, el SDCP debe cumplir unos requisitos lógicos: a) es congénito, por lo que los síntomas aparecen con el nacimiento; b) afecta a todo el territorio ciliado, por lo que en un mismo

paciente las infecciones tienen que coexistir en todas las áreas en las que los cilios actúan como mecanismo de defensa; c) la sintomatología es permanente y constante. La existencia de un *situs inversus* refuerza la sospecha clínica.

- El estasis mucociliar debe ser corroborado en no menos de dos estudios, en ausencia de una sobreinfección respiratoria y comprobado mediante una técnica isotópica.

Tratamiento

El tratamiento de las discinesias mucociliares va dirigido a:

- Eliminar la infección de la vía aérea mediante el uso frecuente de antibióticos.

- Ayudar a la eliminación de las secreciones retenidas.

El objetivo del tratamiento así definido será evitar, o por lo menos retrasar, la aparición de lesiones irreversibles en la vía aérea, como la sinusitis crónica y las bronquiectasias, así como paliar la inflamación permanente con las secuelas funcionales sobre la función pulmonar que originan.[22]

Pauta de tratamiento del SDCP

Antibióticos

Son el tratamiento fundamental. Deben utilizarse en pautas periódicas de por vida: un antibiótico 10 días al mes todos los meses. Su administración puede prolongarse en caso necesario. Los antibióticos a utilizar serán aquellos que penetren efectivamente en el tracto respiratorio y permanezcan estables y bioactivos en presencia de betalactamasas: amoxicilina-clavulánico a dosis de 500 mg oral cada 8 horas (u 875 mg según el peso del paciente). En caso de pacientes alérgicos a la penicilina, podemos usar trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 160/800 mg cada 12 horas.

Tratamientos complementarios

- Aerosoles de suelo salino hipertónico y fisioterapia respiratoria para favorecer el drenaje bronquial. La fisioterapia se practicará todos los días por algún familiar entrenado. Los aerosoles, en los momentos evolutivos que lo requieran.

- Broncodilatadores y corticoterapia inhalada si hay un patrón ventilatorio restrictivo pulmonar.

- Para las fosas nasales, la limpieza mecánica mediante el sonado y los lavados con suero salino fisiológico o hipertónico son muy útiles. Evitar la introducción con presión excesiva de los lavados que pueden desencadenar otitis medias agudas.

Tabla 3. Fármacos que mejoran el transporte mucociliar en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. No modifican el transporte mucociliar en el SDCP

Fármaco	Patología
Agonistas beta-adrenérgicos	Asma
	Bronquitis crónica
	Fibrosis quística
Metilxatinas	Asma
	Bronquitis crónica
Glucocorticoides	Asma
Amiloride	Fibrosis quística
Guaifenesina	Bronquitis crónica

- El paracetamol o el ibuprofeno son los fármacos de elección para el tratamiento de las cefaleas.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía tiene un papel secundario en el tratamiento del SDCP. La práctica de una antrostomía maxilar inferior tiene un efecto más teórico que real, puesto que los senos son hipoplásicos y la persistencia de la infección desde el mismo momento de la cirugía impide que dicho drenaje perdure y sea eficaz. El concepto mismo de cirugía endoscópica funcional nasosinusal no tiene interés en esta patología, puesto que falta lo que se intenta restaurar: el normal drenaje mucociliar. La experiencia clínica al respecto es escasa y los resultados, muy limitados.[13] Cuando las bronquiectasias provocan episodios frecuentes de fiebre y/o severa hemotisis, a pesar de un tratamiento médico correcto, es útil su resección quirúrgica. Los problemas otológicos pueden requerir, según el momento evolutivo de la enfermedad, la colocación de drenajes transtimpánicos, que frecuentemente provocan otorreas permanentes o mastoidectomías.

El futuro del tratamiento

El futuro tratamiento del SDCP será la terapéutica génica, mediante la anulación o eliminación de los genes responsables del fenotipo de la enfermedad. Sin embargo, en el momento actual ni siquiera conocemos con certeza todos los genes implicados.

Tratamiento de la discinesia ciliar secundaria

Se basará en el tratamiento de las distintas etiologías que producen y prolongan la disfunción mucociliar. En la tabla 3 se recogen los fármacos que mejoran el aclaramiento mucociliar en algunas enfermedades respiratorias adquiridas y en la FQ. Estos fármacos no tienen efecto beneficioso en el SDCP.[19,22]

Pronóstico del SDCP

Las infecciones durante la infancia tienen una importante repercusión para la salud, pero a partir de la segunda década de la vida la enfermedad se estabiliza. Con un adecuado tratamiento, la esperanza de vida se acerca a la normal y se evita en gran medida el deterioro de la función pulmonar. La esterilidad se puede superar con la fecundación in vitro, pero sin olvidar el consejo genético ante una enfermedad hereditaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Proctor D.** Historical backgound. In: The Nose. Upper airway physiology and the atmospheric environment, DF Proctor and IB Andersen Eds. pp 1-22. Elsevier Biomedical Press. Amsterdam, 1982.
2. **Gray J.** Ciliary movement. Cambridge University Press, 1928.
3. **Lucas A, Douglas N.** Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract II. A comparison of nasal clearance in man, monkey and other mammals. Arch Otolaryngol 1934;20:518-41.
4. **Afzelius B.** Electron microscopy of the sperm tail. J Biophys Biochem Cytol 1959;5:269-78.
5. **Afzelius B.** A human syndrome caused by immotile cilia. Science 1976;193:317-9.
6. **Sleigh M.** Primary ciliary dyskinesia. Lancet 1981;2:476.
7. **Proctor D.** The mucociliary system. In: The nose: Upper Airway Physiology and the Atmospheric Environment, pp 245-270. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, 1982.
8. **Afzelius B.** Ultrastructural basis for ciliary motility. Eur J Respir Dis 1983;64(Suppl 128):280-6.
9. **Widdicombe J, Wells U.** Airway secretions. In: The nose: Upper Airway Physiology and the Atmospheric Environment, pp 215-237. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, 1982.
10. **Widdicombe JH, Widdicombe JG.** Regulation oh human airway surface liquid. Respir Physiol 1995;99:3-12.
11. **Armengot M, Basterra J, Garín L.** Valores normales de aclaramiento mucociliar nasal. Comparación de diferentes técnicas y sustancias. Acta Otorrinolaring Esp 1990;5:333-6.
12. **Armengot M, Ruiz G, Romero de Ávila C, Carda C, Basterra J.** Diagnostic usefulness of radioisotope study of nasal mucociliary transport in patients with recurrent respiratory infections. Rev Esp Med Nucl 1998;17:21-6.
13. **Armengot M, Carda C, Basterra J.** Disquinesias mucociliares. En: LM Gil Carcedo, J. Marco, J. Medina, P. Ortega, J. Trinidad editores: Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, pp 638-646. Proyectos Médicos SL, Guadalajara, 1999.
14. **Lurie M, Rennert G, Goldberg S, Rivlin J, Greenberg E, Katz I.** Ciliary ultrastructure in primary ciliary dyskinesia and other chronic conditions: the relevance of microtubular abnormalities. Ultrastruct Pathology 1992;16:547-53.
15. **Nielsen M, Pedersen M, Christensen B, Mygind N.** Blind quantitative electron microscopy of cilia from patients with primary ciliary dyskinesis and from normal subjects. Eur J Respir Dis 1983;64(Suppl 127):19-30.
16. **Noone P, Leigh M, Sannuti A, Minnix S, Carson J, Hazucha M, Zariwala M, Knowles M.** Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:459-7.

17. **Chilvers M, Rutman A, O'Callaghan C.** Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. J Allergy Clin Immunol 2003;112:518-24.
18. **Armengot M.** Aportaciones al conocimiento del sistema de transporte mucociliar nasal humano. Tesis Doctoral. Universidad Literaria de Valencia, 1988.
19. **Sánchez Medina C.** Estudio de aclaración mucociliar nasal en la infancia. Tesis Doctoral. Universidad Literaria de Valencia, 2000.
20. **Armengot M, Escribano A, Carda C, Sánchez S, Romero C, Basterra J.** Nasal mucociliary transport and ciliary ultrastructure in Cystic Fibrosis. A comparative study with healthy volunteers. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 1997;40:27-34.
21. **Bartoloni L, Blouin JL, Pan Y, Gehrig C, Maiti AK, Scamuffa N, Rossier C, Jorissen M, Armengot M, Meeks M, Mitchison HM, Chung EM, Delozier-Blanchet CD, Craigen WJ, Antonarakis SE.** Mutations in the DNAH11 (axonemal heavy chain dynein type 11) gene cause one form of situs inversus totalis and most likely primary ciliary dyskinesia. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:10.282-6.
22. **Rossman CM.** Primary Ciliary Dyskinesia: evaluation and management. Pediatr Pulmonol 1998;5:36-50.

CAPÍTULO 8

Aeroalergenos y estímulos inespecíficos

Carlos Serrano, Antonio Luis Valero

GENERALIDADES

La exposición a diversos tipos de alergenos en pacientes genéticamente predispuestos constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de sensibilización y enfermedades alérgicas. Los seres humanos se encuentran expuestos a alergenos en diferentes entornos tanto domésticos como laborales, siendo la inhalación la vía más importante de exposición. La mayoría de pacientes con rinitis y/o asma presentan una respuesta IgE mediada frente a uno o varios aeroalergenos específicos. Gracias a los avances en áreas como la genética, la biología molecular y la inmunología, en los últimos años ha sido posible la caracterización de un gran número de ellos. En este capítulo se intentará hacer una descripción de los aeroalergenos más relevantes tanto interiores como exteriores, de sus diversas funciones biológicas, sus características antigénicas y de los diferentes métodos para detectarlos y contabilizarlos.

Definiciones

Antígeno: molécula con capacidad de unión a un anticuerpo o al receptor de los linfocitos T.

Alergeno: antígeno, normalmente de naturaleza proteica, con capacidad de sensibilizar a un huésped provocando reacciones alérgicas.

Aeroalergeno: alergenos aerotransportados. Son considerados la causa más común de enfermedad alérgica. Provienen de una gran variedad de fuentes presentes en el ambiente, tales como pólenes, esporas de hongos, ácaros, mascotas, etc. La exposición a éstos puede ser perenne o estacional.

Alergeno mayor: alergeno de una determinada fuente que es reconocido por más del 50% de la población alérgica.

Alergeno menor: alergeno que desencadena respuesta en menos del 50% de la población alérgica. En algunos pacientes, la respuesta alérgica puede estar dirigida principalmente hacia ellos.

Epítope o determinante antigénico: porción específica de un antígeno, a la cual se une el anticuerpo.

Idiotipo: parte de la inmunoglobulina que se une al epítope. También llamada región Fab.

Isotipo: cada uno de los cinco tipos de Inmunoglobulinas (Ig) que existen, las cuales están determinadas por la forma de la cadena pesada que contengan. Los isotipos incluyen: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM.

Nomenclatura de los alergenos

La nomenclatura de los alergenos se hace siguiendo el siguiente orden: las tres primeras letras del género, la primera letra de la especie y un número arábigo que se asigna de acuerdo con el orden de su identificación; el mismo número es usado generalmente para designar alergenos homólogos o de especies relacionadas. Por ejemplo, *Der p 1* se refiere al primer alergeno identificado del ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus*. Así, al grupo 1 de alergenos de los ácaros pertenecen todos aquellos alergenos de las diferentes especies de ácaros con similitud en la secuencia de aminoácidos con el Der p 1. Esta misma nomenclatura se aplica también a los alergenos derivados de animales, hongos, pólenes, etc. El órgano encargado de mantener una lista certificada de los alergenos conocidos es el Sub-Comité para la Nomenclatura de Alergenos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS), cuya dirección electrónica es: www.allergen.org.

Factores que influyen sobre la alergenicidad

Los alergenos poseen propiedades que los hacen indistinguibles de los antígenos proteicos convencionales que estimulan la producción de isotipos de Inmunoglobulinas (Igs) como la IgG o la IgM. Dichos antígenos poseen ciertas características propias que facilitan la inducción de un determinado tipo de respuesta inmunitaria en un huésped susceptible. Por otro lado, una serie de factores extrínsecos, tanto endógenos como exógenos, pueden contribuir al reconocimiento de estas proteínas por el sistema inmunitario[1] (tabla 1).

Tabla 1. Factores que influyen sobre el desarrollo de una respuesta inmune de tipo alérgico

Intrínsecos propios del alergeno	Extrínsecos	
	Endógenos	Exógenos
Tamaño molecular	Sexo, predisposición genética y peso al nacer	Contaminantes
Concentración		Humo de tabaco
Solubilidad	Vía de exposición	Infecciones víricas
Estabilidad		Higiene
Actividad bioquímica	Eventos inflamatorios locales	Estación del año en la que se nace
Distancia filogenética		

Adaptado de Thomson PJ et al.[1]

FUENTES DE AEROALERGENOS INTERIORES

Las principales fuentes de alergenos interiores comprenden los derivados de los ácaros, mamíferos, insectos y hongos. De todos ellos, los alergenos de los ácaros son los que han sido más ampliamente estudiados y caracterizados.

Alergenos de los ácaros

Los ácaros son pequeños artrópodos pertenecientes a la familia de los *Quelicéridos* (*Quelicerata*), que están representados por un gran número de especies con una amplia diversidad biológica. Sus alergenos son proteínas o glicoproteínas con pesos moleculares entre 5 y 100 KDa. La mayoría de ellos son enzimas proteolíticas que se encuentran contenidas en sus partículas fecales. Dichas partículas tienen forma esférica, con un diámetro entre 10 y 40 mμ, y son fácilmente suspendidas y transportadas en el aire.[2] Hasta hoy se han caracterizado y agrupado 13 grupos de alergenos de los ácaros de acuerdo a su similitud estructural y funcional (tabla 2), pero existen alergenos aislados que no se han podido incluir en ninguno de ellos.

Entre el 80 y el 90% de los pacientes alérgicos a los ácaros *D. pteronyssinus* y *D. farinae* tiene IgE específica contra los alergenos *Der p 1, Der f 1* y el alergeno mayor de *Euroglyphus maynei (E. maynei), Eur m 1*. Estos alergenos, junto con *Led d 1*, del *Lepidoglyphus destructor (L. destructor)* y *Der s 1*, del *Dermatophagoides siboney (D. siboney)*, son los alergenos caracterizados del grupo 1. En ellos se ha identificado una actividad cisteína proteasa.

Aproximadamente el 80% de los pacientes alérgicos a los ácaros tiene IgE específica contra los alergenos del grupo 2, *Der p 2* y *Der f 2*, y entre el 60 y el 80% de los pacientes alérgicos a *Dermatophagoides* presentan IgE contra alergenos del grupo 3, los cuales tienen actividad de tripsina. *Der p 4* tiene actividad de amilasa. Al *Der p 5* y el *Der p 7* no se les conoce actividad

Tabla 2. Alergenos de los ácaros. Actualmente se han caracterizado 14 grupos de alergenos, muchos de los cuales presentan actividad enzimática y homología en la secuencia de aminoácidos entre ellos mismos y con otras proteínas

Grupo	Alergenos	PM (kDa)	Actividad enzimática	Homologías estructurales
1	*Der p 1, Der f 1, Eur m 1, Der m 1*	25	Cisteína proteasa	• Entre *Der p 1, Der f 1 y Der m 1*: 80% • Con actinidina, papaína, catepsinas
2	*Der p 2, Der f 2, Eur m 2, Tyr p2*	14	- - - - -	• Entre *Der p 2 y Der f 2*: 88% • Con proteínas epididimales
3	*Der p 3, Der f 3, Eur m 3*	28-30	Serina proteasa (tripsina)	• Entre *Der p 3, Der f 3 y Eur m 3*: 81% • Con serina proteasas: 50%
4	*Der p 4*	56-63	- - - - -	• Con amilasa
5	*Der p 5, Blo t 5*	14	- - - - -	• Entre *Der p 5 y Blo t 5*: 43%
6	*Der p 6*	25	Serina proteasa (quimiotripsina)	• Entre *Der p 6 y Der p 3*: 37%
7	*Der p 7, Der f 7*	22	- - - - -	• Entre *Der p 7 y Der f 7*: 88%
8	*Der p 8*	25	- - - - -	• Entre *Der p 8 y Bla g 5*: 25% • Con glutation S-transferasa roedores
9	*Der p 9*	24-28	Colagenolítica	- - - - -
10	*Der p 10, Der f 10*	37	Tropomiosina	• Con alfa tropomiosina
11	*Der p 11*	98	- - - - -	• Con paramiosina
12	*Blo t 12*	14	- - - - -	- - - - -
13	*Blo t 13*	14,8	- - - - -	• Con proteínas citosólicas que unen ácidos grasos
14	*Der p 14 y Der f 14*	177	Proteasa parecida a la apolipoproteína	- - - - -

PM (kDa): Peso Molecular en Kilodaltons.

Adaptado de Fernández-Caldas E. *Curr Allergy and Asthma Reports* 2002;2:424-29.

biológica. *Der p 6* y *Der f 6* son proteasas de serina y *Der p 8* es homólogo a la glutation S-transferasa. *Der p 10* y *Der f 10* son tropomiosinas[3] y son los responsables de la existencia de reactividad cruzada entre moluscos, crustáceos, cucarachas y ácaros.[4] *Der f 11* tiene actividad de paramiosina.

El ácaro *B. tropicalis* tiene más de 20 alergenos, varios de los cuales han sido clonados y caracterizados. Recientemente se ha logrado clonar un alergeno en el ácaro *Acarus siro* y en el *L. destructor*, los cuales son homólogos con el *Blo t 13*.[5] Este último pertenece estructural y funcionalmente a la familia de proteínas que se unen a ácidos grasos. Los alergenos de *B. tropicalis* tienen una frecuencia de reactividad entre el 11 y el 23% de los alérgicos a ácaros.

Muchos individuos alérgicos a los ácaros presentan sensibilización a múltiples especies, lo cual se debe en parte a la reactividad cruzada entre determinantes antigénicos comunes de las especies comprometidas en la respuesta alérgica.[6]

Entre *D. pteronyssinus* y *D. farinae* existe un alto grado de reactividad cruzada, lo cual se refleja en que los individuos alérgicos a *Dermatophagoides* presentan sensibilización cutánea a ambas especies. Por otro lado, *B. tropicalis* presenta poca reactividad cruzada con los *Dermatophagoides* y alta reactividad cruzada con *L. destructor*.[7]

Alergenos de los mamíferos

Los alergenos de mamíferos tienen una importancia clínica primordial tanto doméstica como laboral. En el ámbito doméstico es especialmente frecuente la alergia a perros y gatos, mientras que en el ámbito laboral es frecuente la alergia a ratas, caballos, conejos, ratones, jerbos y cobayas. En los dos ámbitos, los alergenos derivan de la caspa, del epitelio, del pelo, de la orina y de la saliva.[1] La mayoría de alergenos de mamíferos pertenecen a la superfamilia de las *lipocaínas*. Estas proteínas participan en la unión y el transporte de pequeñas moléculas hidrofóbicas. Algunos ejemplos de ellas son la β-lactoglobulina y la α_1-microglobulina. Los alergenos de este grupo incluyen los del caballo (p.ej. *Equ c 1*), la vaca (p.ej. *Bos d 2*), el perro (p.ej. *Can f 1* y *Can f 2*, los cuales pueden tener además actividad inhibitoria de la cisteína proteasa), el conejo, el ratón y la rata.

Los alergenos mayores del gato no son *lipocaínas*. *Fel d 1*, por ejemplo, es una proteína heterodimérica compuesta de dos péptidos distintos designados como cadenas 1 y 2, de las cuales la primera presenta homología estructural con proteínas pertenecientes a la familia de las uteroglobinas, que se cree que juegan un papel en la inflamación. La función de los otros alergenos pertenecientes al grupo de *Fel d 1* no está totalmente aclarada, pero se cree que poseen actividad proteasa.[8]

Alergenos de los insectos

Varias proteínas derivadas de los insectos han sido reconocidas como aeroalergenos clínicamente importantes.[9] Estos alergenos pueden proceder del cuerpo del insecto o de las heces. Los más relevantes son los derivados de mosquitos, cucarachas y polillas. En los mosquitos, la mayoría de alergenos son hemoglobinas, mientras que en la cucaracha, la mayoría de ellos son enzimas como la glutation S-transferasa (*Bla g 5*) o la proteasa inactiva de aspartato (*Bla g 2*), lipocaínas (*Bla g 4*), proteína C (*Bla g 6*), tropomiosina (*Per a 7*) o proteínas con función desconocida. En las polillas se ha descrito la presencia de un alergeno con actividad arginina-kinasa (*Plo i 1*) que posee un sitio de unión a la actina y que está involucrado en el almacenamiento de energía.[8]

Alergenos de los hongos

Hasta hoy en día no se sabe si los individuos atópicos se sensibilizan inicialmente a los alergenos derivados de las esporas o de los micelios. Muchos de los alergenos de los hongos son citoplasmáticos y están involucrados en la síntesis de proteínas o en el metabolismo energético. Sin embargo, también

existen alergenos secretados y derivados de la pared celular. Las fuentes de alergenos más importantes clínicamente son las especies de *Aspergillus, Penicillium, Cladosporium* y *Alternaria*. Sus alergenos más representativos son *Asp f 1, Asp f 2, Asp f 4, Cla h 1, Alt a 1* y *Alt a 2*. Las funciones de *Alt a 1* y *Cla h 1* no se conocen, pero se sabe que *Alt a 2* es una proteína alcalina de bajo peso molecular con actividad a kinasa y que juega un papel importante en la síntesis de proteínas. *Asp f 1* es homólogo a otras citotoxinas encontradas en otras especies de *Aspergillus*. Los alergenos mayores de *Penicillium, Candida* y *Tricophyton* son peptidasas, enolasas o proteínas peroxisomales de membrana.

Además de los alergenos mayores, varios alergenos menores de los hongos han sido identificados y relacionados con funciones celulares específicas. También se ha comprobado que comparten identidad de secuencias con proteínas de otras especies, incluido el ser humano. Por ejemplo, varios de ellos pertenecen al grupo de las *chaperonas*, las cuales cumplen un papel primordial en el ensamblaje proteico e incluyen las isomerasas (p.ej. *Asp f 11* y *Alt a 4*) y las proteínas de choque térmico (p.ej. *Alt a 3, Asp f 12* y *Pen c 19*). Estas proteínas facilitan, además, el plegamiento de las proteínas sintetizadas de novo.[8]

FUENTES DE AEROALERGENOS EXTERIORES

Las fuentes de aeroalergenos exteriores comprenden las plantas y los hongos. Estos últimos fueron comentados en el apartado anterior debido a que colonizan el interior de las viviendas y se convierten en alergenos interiores. En este apartado se hará referencia únicamente a los alergenos de las plantas, que comprenden fundamentalmente los pólenes.

Polen

Los granos de polen son las estructuras reproductoras masculinas de las plantas con semilla. Un grano de polen se compone de una cubierta externa (exina), debajo de la cual se encuentra otra cubierta de composición celulósica (intina). Se puede considerar el grano de polen como un receptáculo cuya función es el transporte de 2 gametos masculinos desde las anteras de una flor hasta los estigmas de otra, para asegurar la fecundación del óvulo y la formación del mismo.

La capacidad alergénica del polen se debe a los propios granos de polen que se depositan en las mucosas. Los estudios aerodinámicos realizados sugieren que las partículas de dimensiones superiores a 10 µm quedan retenidas en las vías respiratorias superiores.

La exposición a alergenos del polen está determinada por el proceso de polinización que ocurre en las plantas polinizadas por el viento (anemófilas), tales como árboles y hierbas. Esta exposición depende de los tipos de plantas

que crecen en un área en particular, de las características propias del polen y de la producción o no de partículas submicrónicas por parte de la planta, puesto que éstas también contienen alergenos. Las partículas submicrónicas se pueden encontrar en dos lugares: en el citoplasma del polen o en otras estructuras de la planta que se relacionen con el polen. El tamaño de los granos de polen varía entre 5 y 200 µm, mientras que el de las partículas submicrónicas varía entre 0,5 y 2 µm. Los estudios sugieren que son necesarios entre 20 y 100 granos de polen por m^3 para causar enfermedad, pero se desconoce la concentración de alergenos o de partículas submicrónicas necesarias para desencadenar síntomas.[8]

La exposición a las partículas submicrónicas está determinada por el grado de hidratación del polen. Si el grano de polen se expone bruscamente a una humedad ambiental elevada, puede ocurrir una expulsión vigorosa del contenido citoplasmático, con la subsiguiente liberación de partículas submicrónicas[8] (figura 1). Se ha visto que este proceso puede contribuir a los brotes de síntomas respiratorios y asma relacionados con las tormentas.[10] Por otro lado, la hidratación isotónica del grano de polen favorece la salida de ciertas proteínas desde el citoplasma a través de uno de los poros, creándose una elongación en su superficie, llamada tubo polínico, cuya función es reproductiva (figura 2). La presencia de esta estructura favorece la exposición a los alergenos internos cuando el grano de polen alcanza la mucosa respiratoria.

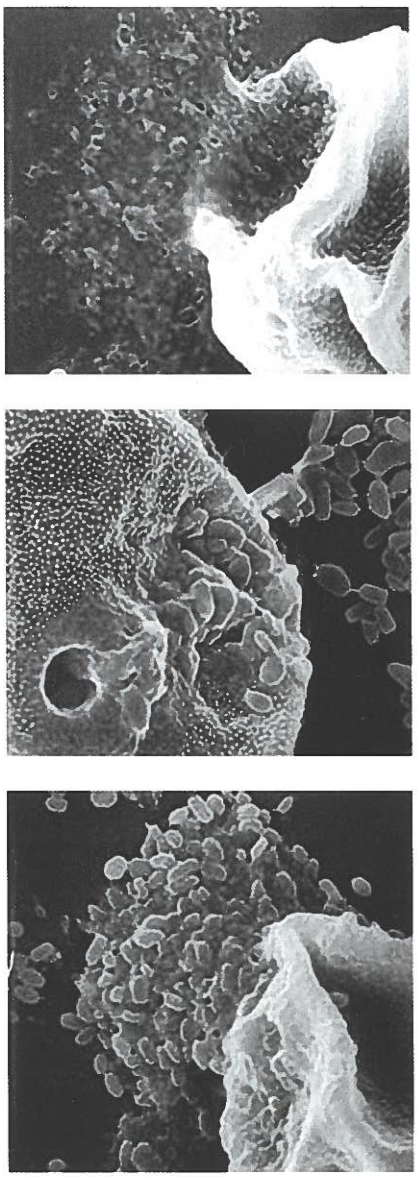


Figura 1
Imágenes de microscopía electrónica que muestran la expulsión vigorosa del contenido de citoplasmático de un grano de polen. Este contenido es rico en partículas submicrónicas, las cuales se comportan como alergenos.

Alergenos de los pólenes

Alergenos de las hierbas: la mayoría de información que se tiene acerca de los alergenos de las hierbas ha surgido de estudios realizados en la familia *Pooideae*. A esta familia pertenecen *Lolium perenne, Phleum pratense* (hierba timotea) y *Poa pratensis*. La mayoría de grupos de alergenos de las hierbas son considerados alergenos mayores. El grupo 1 (p.ej. *Lol p 1* y *Phl p 1*) y los alergenos relacionados de los grupos 2 y 3 son *extensinas* involucradas en la separación de las células de la pared celular, favoreciendo el crecimiento de ésta y del tubo polínico. Otros alergenos relevantes son los pertenecientes a los grupos 4 y 13, que son enzimas involucradas en la degradación de la pectina. Los del grupo 6 son ribonucleasas, pero aún es poco claro el papel que cumplen en la biología del polen.

Alergenos de las malas hierbas o malezas: en este grupo destacan tres familias: *Asteraceae, Brassicaseae* y *Urticaceae*. Las especies más importantes de *Asteraceae* son *Ambrosia artemisifolia, Artemisa vulgaris, Helianthus annus* (girasol) y *Parthenium hysterophorus*, mientras que las de *Urticaceae* y *Brassicaseae* son las especies de *Parietaria* y la *Brassica rapa*, respectivamente. Los alergenos mayores de las familias *Asteraceae* y *Brassicaseae* incluyen degradadores de la pectina como las pectateliasas (p.ej. *Amb a 1* y *Amb a 2*), las proteínas relacionadas con el transporte de electrones (*Amb a 3*) y las extensinas (*Par h 1*). En la familia *Urticaceae*, los alergenos mayores son proteínas transportadoras de lípidos (LTP) (p.ej. *Par j 1* y *Par j 2*).[8]

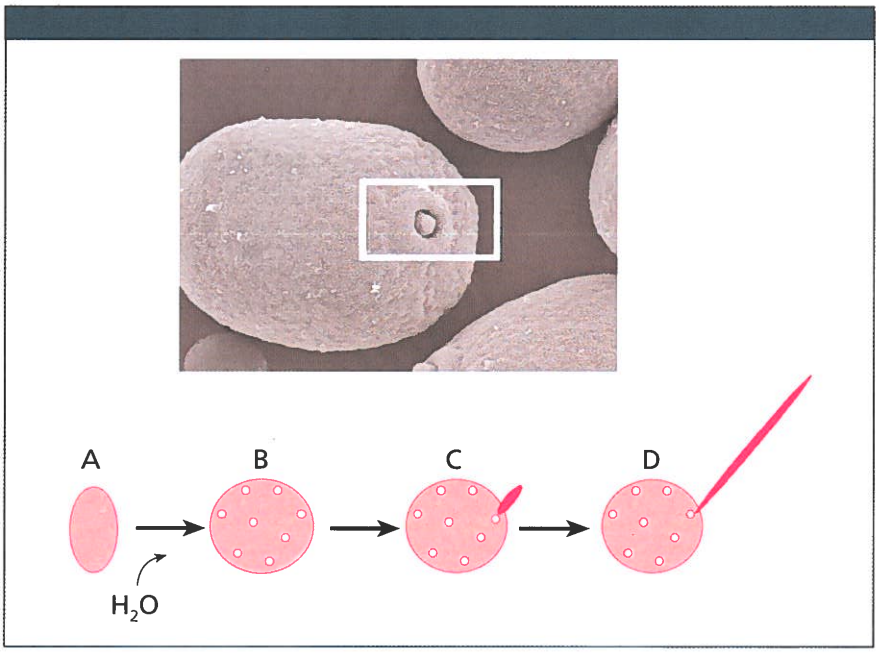


Figura 2
Proceso de formación del tubo polínico. El desarrollo de esta estructura depende de la hidratación isotónica del grano de polen. Su función es reproductora y su presencia se asocia a mayor alergenicidad, ya que permite el contacto de alergenos interiores con la mucosa respiratoria.

Las LTP comprenden un grupo ubicuo de proteínas de bajo peso molecular que poseen un centro hidrofóbico común con capacidad de unirse a varias moléculas, entre ellas, los lípidos, y probablemente juegan un papel importante en el transporte dentro del polen. También se ha descrito que su presencia es fundamental en la iniciación de los mecanismos de defensa de la planta.[11]

Alergenos de los árboles: los alergenos importantes se derivan tanto de las angiospermas o árboles con flor (familias *Fagales* y *Lamiales*), como de las gimnospermas o coníferas sin flor (familias *Taxoidiaceae* y *Cupressaceae*). Dentro de la familia *Fagales* se incluyen el abedul y el roble, y dentro de la familia *Lamiales* se incluyen el olivo y el fresno. Los alergenos mayores de los pólenes de angioespermas incluyen las ribonucleasas del grupo 1 de las *Fagales* (p.ej. *Bet v 1*), las proteínas unidoras de calcio del grupo 3 (p.ej. *Ole e 3*) y las 1, 3 β-glucanasas (p.ej. *Ole e 9*). En contraste con las angioespermas, la actividad bioquímica de los alergenos mayores de las gimnospermas es limitada. La mayoría de ellos están implicados en la degradación de la pectina.[8]

Un aspecto importante recientemente descrito es el descubrimiento de que algunos alergenos pertenecen a un grupo de proteínas de las plantas conocidas como *proteínas relacionadas con la patogénesis*. Estas proteínas son expresadas de manera constitutiva o pueden también ser producidas en respuesta a señales del desarrollo, estrés físico o infección por hongos y bacterias.[12]

DETECCIÓN DE ALERGENOS AMBIENTALES

Recolección de alergenos interiores

Las determinaciones de alergenos interiores se hacen con muestras de polvo recolectadas en las camas, pisos, alfombras y sofás usando una aspiradora. La muestra recogida se filtra para separar el material grueso y el polvo fino se extrae en una solución acuosa. La cuantificación de las partículas en suspensión puede ser más representativa de la exposición a alergenos, pero es más difícil de realizar debido a las diferentes características aerodinámicas que posee cada uno de ellos. Por ejemplo, los alergenos del gato permanecen en suspensión por mucho más tiempo que los alergenos de los ácaros, debido a que estos últimos se encuentran asociados a partículas de polvo bastante grandes, superiores a 20 µm de diámetro, lo cual hace que se precipiten rápidamente en el suelo.[13] La cuantificación de alergenos en suspensión requiere la recolección de partículas suspendidas en un volumen de aire determinado sobre un medio o filtro especial, y la posterior extracción de los alergenos solubles. Otro método utilizado es la recolección de aire nasal. Con este sistema se pueden determinar directamente los niveles de alergenos inspirados. Para su realización se utilizan recolectores que contienen cintas adhesivas donde se impactan el 50% de las partículas mayores de 5 µm y el 100% de las partículas mayores de 8 µm. La metodología consiste en introducir los recolectores dentro de las fosas nasales por un periodo de tiempo preestablecido, durante el cual, el paciente respira normalmente por la nariz. Posteriormente, las cintas adhesivas son procesadas para obtener un desprendimiento de los alergenos que luego son mezclados con una solución que contiene anticuerpos específicos contra el alergeno que se quiere cuantificar. Por último, se adiciona una tinción especial (tetrazolio azul) y se determina el valor de los anticuerpos unidos al alergeno.[14]

Recolección de alergenos exteriores

Muchos investigadores han trabajado en el diseño de muestreadores (captadores) de la atmósfera con fines aerobiológicos. El objetivo de estos aparatos es la recolección de pólenes y esporas de hongos aeronavegantes. Dado que las partículas son transportadas por el aire en trayectorias que pueden considerarse horizontales, se han diseñado varios tipos de captadores que, aprovechando la inercia de las partículas, propician el impacto de éstas en superficies cubiertas con sustancias adhesivas que las retendrán. El contaje se puede hacer cada día o semanalmente, dependiendo del tipo de captador utilizado. Para la elaboración de los datos, es importante tener en cuenta variables como el volumen de aire que pasa a través del captador y el área de las superficies adhesivas donde se impactan. El uso de captadores ha permitido la elaboración de calendarios polínicos, así como la determinación de la variabilidad interanual de las polinizaciones.[15]

Métodos para detectar y cuantificar alergenos

Los métodos generales para la detección y cuantificación de alergenos son la prueba de ELISA, el radioinmunoensayo, la inhibición del RAST, el *inmunoblotting*, el conteo de partículas morfológicamente identificables y la detección de guanina en el polvo.

ELISA: es el método más utilizado para cuantificar alergenos. Se basa en la detección de anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra determinados alergenos. Para su realización se requieren anticuerpos fijados a placas de microtitulación, a los cuales se agrega la muestra a analizar y, posteriormente, se incuba con un segundo anticuerpo marcado con enzima y dirigido contra un epítope diferente de la molécula (figura 3). La cantidad de alergeno se determina comparando los resultados con los obtenidos, usando un extracto de referencia que contiene concentraciones conocidas del alergeno que se quiere cuantificar.

Radioinmunoensayo: esta técnica utiliza el mismo principio del ELISA, pero el segundo anticuerpo no va marcado con enzima, sino con un isótopo radioactivo (^{131}I).

Inhibición del RAST: este método es utilizado cuando no se dispone de anticuerpos monoclonales contra componentes alergénicos específicos. Consiste en determinar el RAST a un suero o mezcla de sueros con títulos de IgE conocidos y previamente incubado (inhibido) con el alergeno a cuantificar. El método cuantifica todos los alergenos que puedan identificarse con el suero o la mezcla de sueros empleada, por lo cual, los resultados dependen en gran medida de la calidad del suero utilizado en el ensayo. Los resultados se expresan en unidades arbitrarias de acuerdo al grado de inhibición del contenido (figura 4).

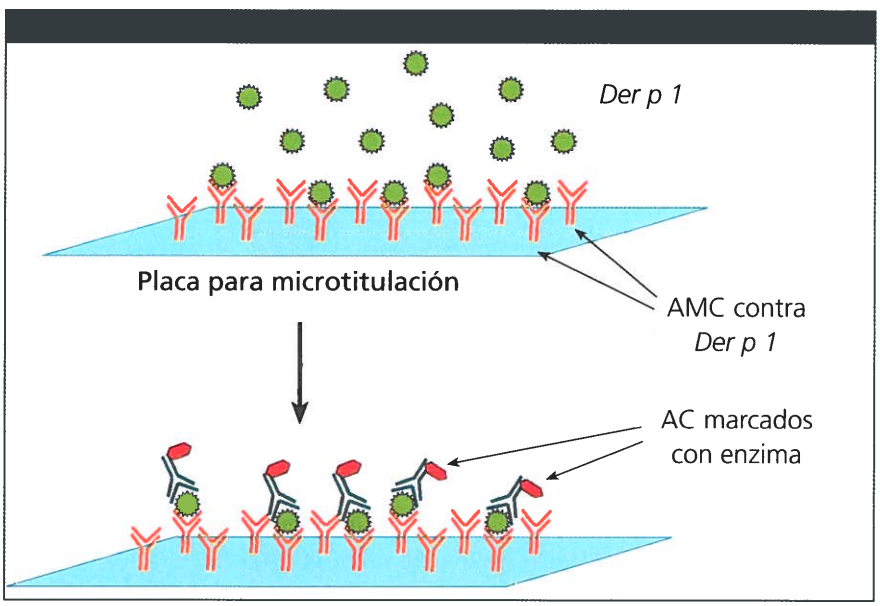


Figura 3
Método de ELISA para la cuantificación de alergenos mayores. El alergeno a cuantificar se une a los anticuerpos monoclonales adheridos a la placa de microtitulación. Posteriormente, se añade otro anticuerpo, esta vez unido a una enzima, el cual se unirá a un epítope distinto de la molécula.

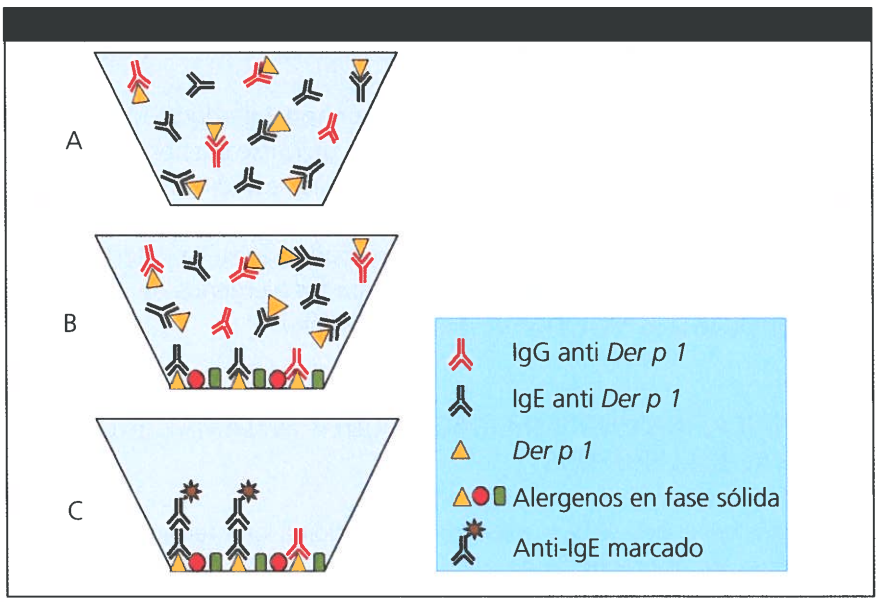


Figura 4
Método de inhibición del RAST para la determinación de alergenos. Un suero o mezcla de sueros se incuba (inhibe) con el alergeno a cuantificar, en este caso Der p 1 (A). Una vez incubado, la solución se expone a una fase sólida de alergenos unidos a celulosa, azarosa o polistirenos (B). Finalmente, se adiciona un anticuerpo anti-IgE marcado con enzima o radiotrazador, y se calcula el porcentaje de inhibición (C).

Inmunoblotting: la técnica consiste en realizar una electroforesis de proteínas en gel de poliacrilamida a un extracto de un alergeno. Posteriormente, las proteínas separadas son transferidas del gel a un papel de nitrocelulosa. Al incubar este papel con el suero de estudio, los anticuerpos específicos se unirán a la proteína específica. Por último, se adiciona un anticuerpo anti-IgE marcado con un isótopo radioactivo que detecta la IgE unida a dicha proteína (figura 5).

Conteo de ácaros: este método consiste en diluir entre 5 y 25 mg de polvo en 5 cc de solución salina en una placa de Petri. Luego se procede a la inspección de la muestra bajo lupa binocular. Los ácaros presentes son aislados,

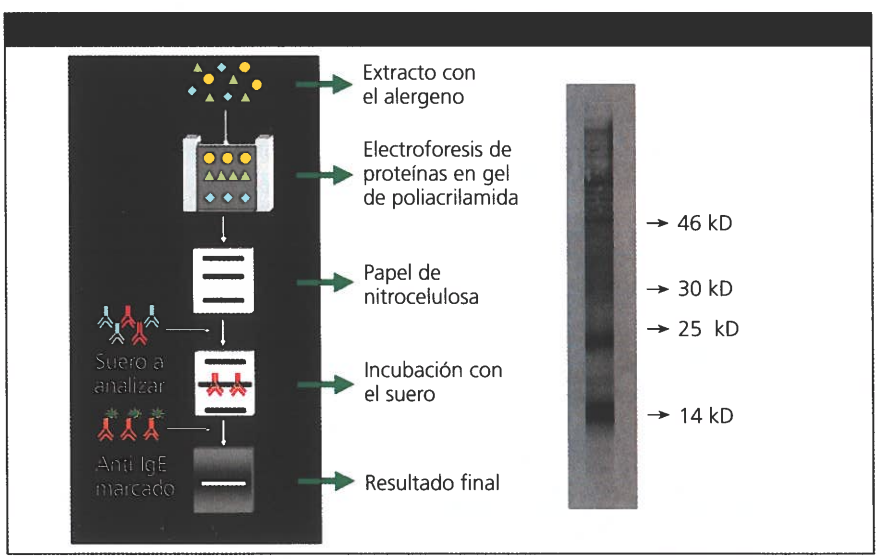


Figura 5
Inmunoblotting. En (A) se muestra la secuencia de pasos a seguir (véase texto). En (B) se muestra un *inmunoblotting* de extracto de ácaros. Las bandas de 25 y 14 kD corresponden a alergenos del grupo 1 y 2, respectivamente.

montados sobre un portaobjeto y observados al microscopio. Los resultados se expresan como número de ácaros por gramo de polvo.

Determinación de guanina: la guanina es el principal producto nitrogenado de las heces de los ácaros y su detección puede utilizarse para estimar la cantidad de alergenos en el polvo de la casa.[6] Algunos estudios han demostrado que los niveles de guanina en el polvo casero se correlacionan con los niveles de alergenos del grupo 1 de los *Dermatophagoides*. La determinación de guanina es útil para establecer exposición a los alergenos de los ácaros, particularmente si la exposición de alergenos es alta.

BIOQUÍMICA, INMUNOGENICIDAD Y PODER INFLAMATORIO DE LOS AEROALERGENOS

En términos generales, se ha prestado poca atención a los interrogantes de por qué y cómo los alergenos desencadenan respuestas inmunológicas potentes que terminan en el desarrollo de enfermedades alérgicas. Originalmente, se pensó que la inmunogenicidad dependía únicamente de factores como el tamaño del alergeno, su concentración y la duración de la exposición, pero recientemente se ha visto que la vía de exposición y los eventos inflamatorios que ocurren en el lugar donde se deposita juegan papeles muy importantes (tabla 1). El reconocimiento de la inflamación ha dado origen al concepto de "señal de daño", el cual propone que una respuesta inmune no ocurre a menos que se generen señales inflamatorias, las cuales tienen origen principalmente en el tejido comprometido y en su vecindad.[16] Los tipos celulares más importantes que interactúan con los aeroalergenos en la vía aérea y generan estímulos inflamatorios son las células epiteliales, los mastocitos, los macrófagos y las células dendríticas. Estas interacciones pueden ocurrir directamente a través de receptores específicos o indirectamente a través de factores humorales. Más aún, las interacciones funcionales entre diferentes alergenos pueden tener un significado muy importante en el desenlace de la exposición a uno de ellos, aunque esto todavía es especulativo, debido a que aún no se han caracterizado muchos de los componentes de los alergenos. Lo que está claro es que los alergenos representan una amplia diversidad de moléculas y, por ende, la manera como producen sensibilización y enfermedad está determinada más probablemente por las propiedades funcionales que por las puramente estructurales.[17,18] Hasta hoy en día, la mayoría de estudios han sido realizados con los alergenos de los ácaros, particularmente en aquéllos con actividad peptidasa.

Acciones biológicas de las peptidasas de los ácaros

Las Células Dendríticas (CD) son las principales células presentadoras de antígeno del tracto respiratorio y, por ello, son de crucial importancia en el desarrollo de alergia respiratoria. Durante el proceso de sensibilización, los alergenos deben penetrar la barrera formada por las células epiteliales y establecer contacto con las CD que se ubican por debajo de éstas. Existen dos formas po-

tenciales de llevar a cabo este proceso: atravesando las células (transcelular) o penetrando a través de las uniones entre ellas (paracelular). Las membranas celulares tienen una permeabilidad baja a los alergenos de los ácaros; además, hasta el día de hoy no se ha identificado ningún transportador transcelular. En este sentido, la vía paracelular parece ser la más lógica para el paso de los alergenos a través del epitelio. No obstante, el acceso a los espacios paracelulares está restringido por las *uniones estrechas* que sellan los canales paracelulares apicalmente regulando la permeabilidad. Los estudios realizados con los alergenos de las peptidasas indican que las uniones estrechas representan un blanco clave en el proceso de penetración del epitelio por estos alergenos. El punto central para este descubrimiento fue la teoría de que los alergenos son moléculas bioactivas, cuyas acciones independientes de la IgE influyen de manera significativa en el desarrollo de alergia.[17,19,20]

Las uniones estrechas están conformadas por ensamblajes moleculares localizados en el punto más apical de la membrana lateral de las células epiteliales (figura 6). Las proteínas incluidas en las uniones estrechas comprenden proteínas de adhesión transmembrana (ocludinas, claudinas y moléculas de adhesión de la unión) y proteínas citoplasmáticas (proteínas asociadas a la membrana relacionadas con la guanilato kinasa), que interaccionan a su vez con las primeras y con proteínas del citoesqueleto (actina).[21] Las peptidasas de los ácaros atacan los enlaces peptídicos de los dominios extracelulares de las ocludinas y las claudinas, iniciando la desintegración de la unión. Cuando este proceso es limitado, ocurre un reensamblaje rápido y completo de las proteínas sin mayores repercusiones nocivas,[22] pero cuando es extenso, las células del epitelio desarrollan apoptosis, ocurriendo exfoliación de las mismas y creándose una permeabilidad muy alta que facilita la entrada de los alergenos[23] y de algunas macromoléculas como la albúmina.

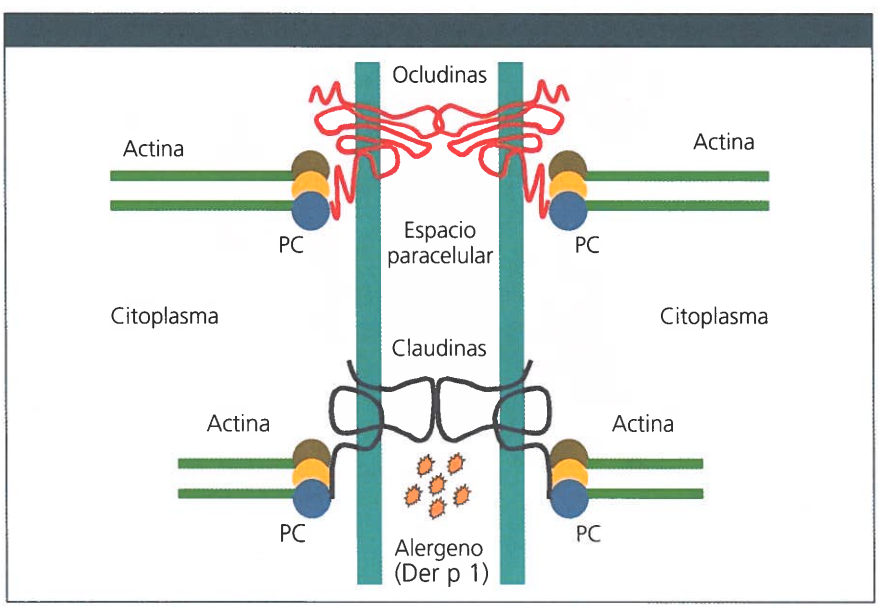


Figura 6
Representación esquemática del espacio intercelular (unión estrecha) del epitelio respiratorio. La alteración a este nivel constituye el principal factor para la entrada de los alergenos (véase texto).

La potencia alergénica de Der p 1 también ha sido asociada a los siguientes efectos, producto de su actividad enzimática: 1) ruptura de la alfa 1 antitripsina; 2) ruptura selectiva del receptor de baja afinidad para la IgE, lo que elimina mecanismos reguladores que controlan su síntesis y conduce a aumentar la respuesta alérgica; 3) ruptura de la subunidad alfa del receptor de la Interleuquina (IL) 2 (CD25), lo cual favorece el desvío de la respuesta inmunológica hacia el perfil Th2 (alérgico).[24]

Recientemente se ha demostrado que Der p 1 tiene efectos adicionales sobre los mecanismos de defensa innata del pulmón. Este alergeno inactiva los inhibidores de elastasa, los cuales cumplen funciones antimicrobianas y antielastasa. Esta propiedad podría representar un aumento en el riesgo de infección en los pacientes con inflamación alérgica.[25] Der p 1 y Der p 9, un alergeno con actividad colagenasa, inducen la producción de IL-8, IL-6 y factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF) en el epitelio bronquial, lo cual puede contribuir a la acumulación de células proinflamatorias, como neutrófilos, eosinófilos y linfocitos.[26]

AEROBIOLOGÍA DEL ESTADO ESPAÑOL

En términos generales, se puede decir que los alergenos interiores, especialmente los ácaros, se encuentran presentes durante todo el año, aunque su reproducción se realiza más que todo en primavera y en otoño. Los ácaros son más prevalentes en zonas donde el clima es más subtropical y la humedad es más alta, como, por ejemplo, en las Islas Canarias (figura 7). La presencia de pólenes está determinada por la zona geográfica y por la época estacional[27] (tabla 3).

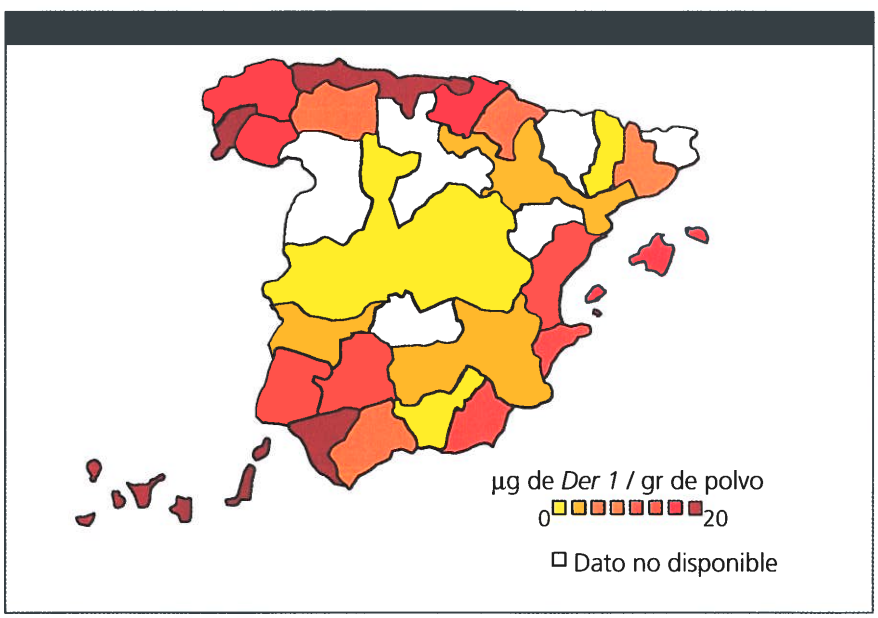


Figura 7
Distribución de los ácaros de la especie *Dermatophagoides* en el territorio español.

Tabla 3. Distribución y época de polinización de las plantas alergénicas más relevantes de España

Planta	Comunidades autónomas	Meses de polinización
Abedul	Galicia, Cantabria, Cataluña	Marzo, abril
Amaranto	Comunidad Valenciana, Comunidad Murciana	Mayo a agosto
Artemisia		Julio a septiembre
Chenopodium	Andalucía, Castilla La Mancha, Comunidad de Madrid, Comunidad Murciana, Comunidad Valenciana, Galicia	Junio a septiembre
Ciprés	Cataluña, Aragón	Febrero, marzo
Encina	Andalucía, Aragón, Cantabria, Castilla León, Cataluña, Comunidad de Madrid, Extremadura	Abril a junio
Fresno	Andalucía, Comunidad de Madrid, País Vasco	Agosto, septiembre
Gramíneas	Andalucía, Aragón, Asturias, Baleares, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla León, Cataluña, Comunidad Canaria, Comunidad de Madrid, Comunidad Murciana, Comunidad de Navarra, Comunidad Valenciana, Extremadura, Galicia, La Rioja, País Vasco	Abril a julio
Olivo	Extremadura, Comunidad Valenciana, Comunidad Murciana, Comunidad de Madrid, Castilla León, Castilla La Mancha, Andalucía	Abril, mayo y junio
Ortiga	Cantabria	Abril a junio; septiembre a octubre
Parietaria	Comunidad Valenciana, Comunidad Murciana, Cataluña, Baleares	Marzo a junio; septiembre a octubre
Plantago	País Vasco, Extremadura, Comunidad de Madrid, Castilla León, Andalucía, Aragón, Asturias, Cantabria	Marzo a mayo
Platanero	Andalucía, Aragón, Baleares, Cantabria, Cataluña, Comunidad Valenciana	Marzo, abril
Pino	País Vasco	Febrero, marzo
Roble	Cantabria	Abril a junio
Salsola	Castilla La Mancha	Abril a agosto

Adaptado de *Alergológica*.[27]

RESUMEN

La exposición a aeroalergenos ambientales constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas. Actualmente se han logrado identificar y agrupar numerosos alergenos provenientes de diferentes fuentes a través de un sistema estandarizado de nomenclatura. La mayoría de ellos poseen diversas acciones biológicas y actividad enzimática intrínseca que los provee de mecanismos proinflamatorios adicionales a su capaci-

dad para desencadenar una respuesta mediada por IgE. Según el medio donde se encuentran, los alergenos se clasifican en interiores (derivados de los ácaros, mamíferos, insectos, hongos) y exteriores (derivados fundamentalmente de las plantas). Existen diversos métodos para la recolección, detección y cuantificación de alergenos. Por ser los principales responsables en la aparición de patología alérgica respiratoria, los alergenos de los ácaros han sido los más ampliamente estudiados. En ellos se han descubierto varias funciones propias relacionadas con la destrucción del epitelio respiratorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Thompson PJ, Stewart GA, Samet JM.** Alergenos y agentes contaminantes. En: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM. Alergia. Ediciones Harcourt S.A. 2002:213-42.
2. **Tovey ER, Chapman MD, Platts-Mills TAE.** Mite feces are a major source of house dust allergens. Nature 1982;289:592-3.
3. **Thomas WR, Smith W.** Towards defining the full spectrum of important house dust mite allergens. Clin Exp Allergy 1999;29:1.583-87.
4. **Reese G, Ayuso R, Lehner S.** Tropomyosin: An invertebrate pan-allergen. Int Arch Allergy Clin Immunol 1999;119:247-58.
5. **Eriksson T, Whitley P, Johansson E, Van Hage-Hamsten M, Gafvelin G.** Identification and characterization of two allergens from the dust mite Acarus siro, homologous with fatty acid binding proteins. Int Arch Allergy Clin Immunol 1999;119:275-81.
6. **Puerta L, Fernández-Caldas E, Lockey RF, Caraballo LR.** Mite allergy in the tropics. Sensitization to six domestic mite species in Cartagena, Colombia. J Invest Allergol Clin Immunol 1993;3:198-204.
7. **Puerta L, Fernández-Caldas E, Caraballo L, Lockey R.** Sensitization to Blomia tropicalis and Lepidoglyphus destructor in Dermatophagoides ssp allergic individuals. J Allergy Clin Immunol 1991;88:943-50.
8. **Stewart GA, Robinson C.** Allergen structure and function. En: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE. Middleton's Allergy Principles and Practice. Mosby Inc. 2003:585-609.
9. **Arian LG.** Arthropod allergens and human health. Annu Rev Entomol 2002;47:395-433
10. **Suphioglu C, Singh MB, Taylor P, Bellomo R, Holmes P, Puy R et al.** Mechanism of grass-polen-induced asthma. Lancet 1992;339:569-72.
11. **Buhot N, Douliez J, Jacquemard A, Marion D, Tran V, Maume BF et al.** A lipid transfer protein binds to a receptor involved in the control of plant defence responses. FEBS Lett 2001;509:27-30.
12. **Midoro-Horiuti T, Brooks EG, Goldblum RM.** Pathogenesis related proteins of plants as allergens. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87:261-71.
13. **Custovic A, Simpson B, Simpson A, Hallam C, Craven M, Woodcock A.** Relationship between mite, cat and dog allergens in reservoir dust and ambient air. Allergy 1999;54:612-6.
14. **Gore RB, Hadi EA, Craven M, Smillie FI, O'meara TJ, Tovey ER et al.** Personal exposure to house dust mite allergen in bed: nasal air sampling and reservoir allergen levels. Clin Exp Allergy 2002;32:856-9.

15. **Belmonte J, Roure JM.** Introducción. En: Valero A, Cadahía A. Polinosis, polen y alergia. MRA ediciones. 2002:7-16.
16. **Gallucci S, Matzinger P.** Danger signals: SOS to the immune system. Curr Opin Immunol 2001;13:114-9.
17. **Robinson C, Kalsheker NA, Srinivasan N, King CM, Garrod DR, Thompson PJ et al.** On the potencial significance of the enzymatic activity of mite allergens to immunogenecity: clues to structure, and function revealed by molecular characterization. Clin Exp Allergy 1997;27:10-21.
18. **Stewart GA, Thompson PJ, Mc William AS.** Biochemical properties of aeroallergens: contributory factors in allergic sensitization? Pediatr Allergy Immunol 1993;4:163-72.
19. **Herbert CA, Holgate ST, Robinson C, Thompson PJ, Stewart GA.** Effect of mite allergen on permeability of bronchial mucosa. Lancet 1990;336:1.132.
20. **Herbert CA, King CM, Ring PC, Holgate ST, Stewart PA, Thompson PJ et al.** Augmentation of permeability in the bronchial epithelium by the house dust mite allergen Der p 1. Am J Respir Cell Mol Biol 1995;12:369-78.
21. **Tsukita S, Furuse M, Itoh M.** Multifunctional strands in tight junction. Nat Rev Mol Cel Biol 2001;2:285-93.
22. **Wan H, Winton HL, Soeller C, Tovey ER, Gruenert DC, Thompson PJ et al.** Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junction. J Clin Invest 1999;104:123-33.
23. **Winton HL, Wan H, Cannell MB, Thompson PJ, Garrod DR, Stewart GA et al.** Class specific inhibition of house dust mite proteinases which cleave cell adhesion, induce cell death and which increase the permeability of lung epithelium. Br J Pharmacol 1998;124:1.048-59.
24. **Shakib F, Sculz O, Sewell H.** A mite subversive: cleavage of CD23 and CD25 by Der p 1 enhances allergenicity. Immunology today 1998;19:313-16.
25. **Brown A, Farmer K, MacDonald L, Kalsheker N, Pritchard D, Has C et al.** House dust mite Der p 1 downregulates defenses of the lung inactivating elastase inhibitors. Am J Respir Cell Mol Biol 2003;29:381-9.
26. **King C, Brennan S, Thompson PJ, Stewart GA.** Dust mite proteolytic allergens induce cytokine release from cultured airway epithelium. J Immunol 1998;161:3.645-51.
27. **Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología. Abelló S.A.** Alergológica: factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Madrid, Industria gráfica NILO. 1995.

CAPÍTULO 9

Epidemiología de la rinitis y de la rinosinusitis

Lidia Badía, Glenis Kathleen Scadding, Joaquim Mullol

INTRODUCCIÓN

La rinitis, que se define por sus características clínicas (tabla 1),[1] es el trastorno inmunológico que afecta con mayor frecuencia a las personas. Unos cálculos recientes sugieren que se trata de un problema global que afecta a entre un 10 y un 25% de los individuos de distintos países y que su prevalencia es cada vez mayor[2] (figura 1).

La rinitis se ha descrito clásicamente como una enfermedad sin importancia "excepto para los que la sufren". De hecho, sus síntomas ejercen un efecto notable sobre la calidad de vida, que es similar al que experimentan las personas afectadas por asma leve o moderado, y por dolor de espalda crónico. También es una causa de absentismo, tanto laboral como escolar (3-4% de la población de Estados Unidos), y de falta de rendimiento en ambas situaciones (30-40%). El impacto económico de la rinitis, o rinosinusitis, que es como se debería denominar debido a la afectación prácticamente constante de la mucosa sinusal,[3] es significativo: se estima que en 1996 generó unos costes anuales de 5.000 millones de dólares en Estados Unidos.

La rinitis se asocia a cuadros comórbidos significativos relacionados con las estrechas conexiones entre la cavidad nasal, los senos paranasales, el oído medio y los pulmones. Entre ellos, se cuentan procesos asmáticos, sinusitis, faringitis, otitis medias exudativas y alteraciones del sueño. Se dispone de

Tabla 1. Definición de rinitis

La rinitis es un trastorno inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por la presencia de dos o más de los siguientes síntomas (Bousquet et al. 2001):[1]	• Rinorrea (anterior y/o posterior) • Obstrucción • Picor / estornudos

amplios conocimientos acerca de la asociación entre la rinitis y el asma.[1] Aún no se han aclarado completamente los mecanismos que determinan la interacción entre la cavidad nasal y el tórax. Como el epitelio pseudocolumnar ciliado que recubre las vías respiratorias se extiende de forma continua desde las fosas nasales hasta los bronquios de pequeño calibre, es posible que reaccione de un modo similar en todo este recorrido. Probablemente, también participa la obstrucción nasal, ya que conduce a una respiración oral con ausencia de los procesos normales de filtración, calentamiento y humidificación del aire inspirado. Es poco probable que el paso de secreciones posnasales ricas en mediadores inflamatorios o infecciosos provoque problemas significativos en las vías respiratorias inferiores, ya que normalmente éstas se dirigen a la faringe posterior y el paciente las deglute en lugar de inhalarlas.

En consecuencia, para que se pueda establecer un diagnóstico tan preciso como sea posible y pautar un tratamiento eficaz, es necesario que se tome la rinitis en serio.

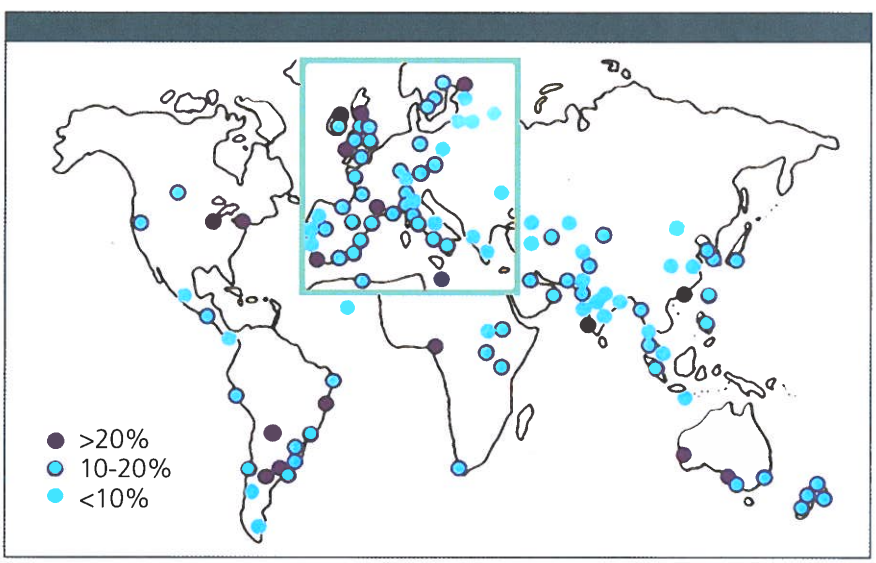


Figura 1
Prevalencia mundial de la rinitis alérgica estacional en pacientes de 13-14 años de edad. Datos del ISAAC.[2]

PROBLEMAS INHERENTES A LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

No se dispone de datos que permitan establecer con precisión la incidencia y la prevalencia de la rinitis y de la rinosinusitis. Los estudios epidemiológicos publicados son relativamente raros, lo cual contrasta con la abundante literatura existente acerca de su diagnóstico, su tratamiento y sus repercusiones económicas.

Tabla 2. Clasificación de las rinitis (ARIA)[1]

INFECCIOSAS	Víricas Bacterianas Por otros agentes infecciosos
ALÉRGICAS	Intermitentes Persistentes
PROFESIONALES (alérgicas o no alérgicas)	Intermitentes Persistentes
INDUCIDAS POR FÁRMACOS	Ácido acetilsalicílico Otras medicaciones
HORMONALES	
OTRAS CAUSAS	Rinitis no alérgica con eosinofilia Irritantes Alimentos Emocional Atrófica Reflujo gastroesofágico
IDOPÁTICAS	

Cuando se estudian los datos relativos a la prevalencia, el primer problema reside en las discrepancias de las definiciones, que surgen como resultado del uso de criterios diferentes (duración o intensidad de los síntomas), del tipo de síntomas seleccionado, así como de la necesidad y la carencia de otras pruebas (radiológicas, de alergia, cultivos bacteriológicos).

En 1997, el *International Rhinosinusitis Advisory Board* (Comité Asesor Internacional sobre Rinosinusitis)[3] comunicó que la rinosinusitis era uno de los trastornos observados con mayor frecuencia por los médicos generales y los especialistas en ORL. Gracias a esta Conferencia, existe un consenso en la

definición, la clasificación y el tratamiento. En el reciente documento ARIA[1] (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, Rinitis Alérgica y su Impacto sobre el Asma) se ofrece una clasificación de la rinitis y de su diagnóstico diferencial, que es la que se expone en las tablas 2 y 3. En la práctica, es útil tener en mente la simple división en alérgicas, infecciosas y otras, cuando se estudia a un paciente. No obstante, estas categorías no se excluyen mutuamente, ya que, por ejemplo, la rinitis alérgica puede predisponer a la aparición de infecciones debido a una mala ventilación de los senos paranasales o del oído medio. Al contrario, algunas formas de rinitis infecciosa, como la provocada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), pueden provocar procesos alérgicos.

Otro problema es que, aunque los trabajos suelen hacer referencia a rinitis o a sinusitis, ya hemos comentado que la mucosa de la cavidad nasal se continúa con la de los senos paranasales y, por ello, cualquier enfermedad que afecte a una de estas estructuras también perjudicará a la otra.[4]

A continuación, revisaremos los datos epidemiológicos de las formas alérgica e infecciosa de la rinosinusitis, según la clasificación ARIA. En este capítulo no pretendemos describir la epidemiología de otras causas ni su diagnóstico diferencial, que ya se expone en la tabla 3.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de las rinitis (ARIA)[1]

PÓLIPOS	
FACTORES MECÁNICOS	Desviación del tabique Hipertrofia adenoidea Cuerpos extraños Atresia de coanas
TUMORES	Benignos Malignos
GRANULOMAS	Granulomatosis de Wegener Sarcoidosis Infecciones Procesos malignos (linfoma de células T)
DEFECTOS CILIARES	
RINORREA DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	

RINITIS ALÉRGICA

La rinitis alérgica es uno de los cuadros clínicos que se observan con mayor frecuencia en el ejercicio ambulatorio de la Medicina. Su incidencia aumenta en paralelo con la de otras enfermedades mediadas por la IgE. Hoy en día, afecta a entre un 10 y 30% de los adultos, y hasta un 40% de los niños.[5] La mitad de los pacientes afectados por rinitis alérgica presenta síntomas durante un máximo de cuatro meses al año, mientras que un 20% de los casos está sintomático durante más de nueve meses al año. Se debe prestar atención a la persistencia de una propensión al aumento en la prevalencia de la rinitis alérgica. En estudios multinacionales recientes se han observado amplias variaciones en la prevalencia al utilizar cuestionarios con "definiciones operativas" simples. En el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC, Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la Infancia), realizado en distintos países de todo el mundo, se observaron diferencias en la prevalencia de rinitis con prurito ocular y lagrimeo de entre el 0,8 y 14,9% para los niños de seis a siete años de edad, y entre el 1,4 y 39,7% para los de trece a catorce años de edad.[2] La correlación global entre prevalencia del asma y la de rinitis alérgica en niños de edad escolar fue significativa (sigma = 0,65; p <0,0001).

Factores de riesgo

a) **Genéticos.** Sin duda, al igual que sucede en otras enfermedades alérgicas, existe un componente genético en la rinitis alérgica. El factor de riesgo mejor definido para la rinitis alérgica es la presencia de antecedentes familiares de alergia. Los factores genéticos que participan en la rinitis no se han estudiado tan bien como los relacionados con el asma o con la atopia. No obstante, están implicados diversos genes. Entre ellos, se cuenta una región del brazo largo del cromosoma 5, en la que, además de localizarse los genes de la IL-4 y la IL-13, existen marcadores asociados a la elevación de las concentraciones séricas de IgE.[6] En el brazo largo del cromosoma 11 (en la población japonesa) y en el brazo largo del cromosoma 12 se encuentran otros posibles *loci* de susceptibilidad. Estos datos requieren investigaciones adicionales en grandes estudios poblacionales multicéntricos.

b) **Entorno.** Es poco probable que el aumento de la prevalencia de rinitis alérgica observado en el transcurso de los últimos 40 años se deba a cambios en la dotación genética. La rinitis es más frecuente en los países desarrollados. Además, se ha observado que su prevalencia aumenta con la urbanización en las sociedades no occidentalizadas. Se ha propuesto la posible participación de numerosos factores, entre los que se cuentan los cambios en el estilo de vida, una mayor exposición a los alergenos, la contaminación y la presencia de irritantes en la atmósfera, las modificaciones dietéticas responsables de un menor aporte de nutrientes protectores y la disminución de las infecciones. Todos ellos conducen a una limitación de la respuesta inmunitaria y a un entorno agresivo. La contaminación atmosférica realmente aumenta la incidencia de rinitis sintomática y las partícu-

las emitidas por los tubos de escape de los motores diesel pueden inducir inflamación. Se carece de pruebas que indiquen la existencia de una relación etiológica, pero en un reciente estudio italiano se sugiere que la contaminación atmosférica y el clima están interrelacionados, y que el ozono, un contaminante secundario formado a partir del óxido de nitrógeno, podría ser relevante.[7] Diversos estudios respaldan la hipótesis de la higiene. Entre ellos, se cuenta la observación de un retroceso de la rinitis estacional y la sensibilización alérgicas en niños de familias de granjeros, en comparación con niños con características similares y residentes en la misma localidad, pero fuera de las granjas. Algunos datos recientes sugieren que la exposición precoz a los animales puede reducir la sensibilización alérgica. La inscripción precoz en una guardería también disminuye la incidencia posterior de atopia.

RINOSINUSITIS INFECCIOSA AGUDA Y CRÓNICA

Las infecciones víricas agudas forman parte del resfriado común y, en consecuencia, afectan a todo el mundo (95% de la población). De un 0,5 y a un 2% de estos individuos sufrirá una infección bacteriana aguda, lo cual supone 20 millones de casos al año en EE.UU.[3] La rinosinusitis crónica afecta a entre un 5 y un 15% de la población, o sea, alrededor de 31 millones de personas cada año en EE.UU.[3] Su prevalencia es de 146/1.000 habitantes, cifra que supera a la de cualquier otra patología crónica.[3] Distintos estudios coinciden en describir la elevada prevalencia de este cuadro, pero existe el problema de las discrepancias en la recogida de los datos. ¿Está el estudio diseñado como una encuesta sobre la salud? ¿Se lleva a cabo la recogida de datos en el curso de visitas a los médicos de Atención Primaria? ¿Se ha establecido el diagnóstico de rinosinusitis a través de la exploración endoscópica del meato medio y se ha demostrado la presencia de una obstrucción mediante técnicas de obtención de imágenes? ¿Es la rinosinusitis crónica una enfermedad homogénea? El desconocimiento de la evolución natural y de las distintas etiologías implicadas dificulta que se pueda describir claramente el proceso.

En la definición propuesta por la *International Conference on Sinus Disease* (Conferencia Internacional sobre Enfermedades Sinusales) en 1993, los criterios para el diagnóstico de una rinosinusitis crónica en adultos consistieron en la persistencia de síntomas y signos durante ocho semanas o la aparición de cuatro episodios de rinosinusitis aguda recurrente al año, cada uno de ellos de, por lo menos, diez días de duración, asociados a la observación de cambios persistentes en las imágenes obtenidas mediante Tomografía Axial Computarizada (TAC) cuatro semanas después del tratamiento médico sin la interferencia de una infección aguda.[8]

El *International Consensus Meeting on the Management of Rhinosinusitis in Children* (Encuentro para el Consenso Internacional sobre el Tratamiento de la

Rinosinusitis en Niños), llevado a cabo en Bruselas en 1996,[9] propuso que en la definición de la rinosinusitis crónica se tuvieran en cuenta dos aspectos: la lesión anatomopatológica (infección de los senos paranasales) y la clínica (síntomas y signos de poca intensidad persistentes durante más de 12 semanas).

En EE.UU. se estima que la rinosinusitis tiene una prevalencia del 14% en la población general.[10] En un estudio canadiense, la prevalencia de la sinusitis fue mayor en mujeres (5,7%) que en varones (3,4%).[11] En 1979, Albegger calculó que la prevalencia de la rinosinusitis en la población general oscilaba entre el 32% (en niños pequeños) y el 5% (en adultos).[12]

En EE.UU. la rinosinusitis crónica fue responsable de 24 millones de visitas médicas en 1992 (un aumento de 8 millones en comparación con las cifras de 1989). El médico de Atención Primaria fue el facultativo que llevó a cabo la primera visita en un 85% de los casos. A un 97% de los pacientes que acudieron a su médico por sinusitis en 1992 se les prescribió una medicación. El tratamiento de la sinusitis crónica comportó unos gastos totales de 200 millones de dólares.[13] Parece que la prevalencia de la rinosinusitis aumenta progresivamente. Entre 1990 y 1992, los pacientes afectados por rinosinusitis en EE.UU. refirieron restricciones en su actividad aproximadamente de un total de 73 millones de días, cifra que supuso un aumento en comparación con los 50 millones de días correspondientes al periodo comprendido entre 1986 y 1988.[13] Diez años más tarde, Bhattacharyya[14] llevó a cabo una revisión mediante una encuesta prospectiva durante un periodo de 12 meses y determinó que los costes medios en recursos médicos fueron de 921 dólares por paciente y por año. Las rinosinusitis crónicas fueron responsables de la pérdida de una media de 4,8 días de trabajo por cada periodo de 12 meses. El coste económico anual global de la rinosinusitis fue de 1.539 dólares por paciente. La revisión más reciente sobre la epidemiología y el impacto económico de la rinosinusitis es de Anand.[15] En su comunicación calcula que la rinosinusitis afecta anualmente a un 16% de la población adulta y destaca la inmensa carga económica que ello supone.

La población pediátrica merece una atención especial. La presencia de síntomas nasales crónicos en niños menores de ocho años es responsable de alrededor del 24% del total de visitas ambulatorias realizadas en un consultorio de ORL holandés típico.[16] Aunque el diagnóstico de rinosinusitis crónica en niños de corta edad es difícil de establecer, la prevalencia de esta patología oscila entre el 30 y el 40%. En una población pediátrica "normal" (no ORL), la prevalencia de signos de sinusitis en la RMN (Resonancia Magnética Nuclear) (45%) es mayor que en adultos (39%).[17]

CONCLUSIONES

A pesar de los avances en la nasoendoscopia y en las técnicas de obtención de imágenes, aún no conocemos con precisión la prevalencia de la rinosinu-

sitis. Los problemas con las definiciones y el desconocimiento de su fisiopatología exacta y su evolución natural pueden ser responsables de ello. Parece que entre un 5 y un 15% de la población adulta sufre sinusitis crónica y que la prevalencia es aún mayor en niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N and the ARIA workshop panel.** World Health Organization Initiative. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). J Allergy Clinical Immunol 2001;108(Suppl):147-334.
2. **Strachan D, Sibbald B, Weiland S et al.** Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Paediatr Allergy Immunol 1997;8:161-76.
3. Infectious Rhinosinusitis in Adults: Classification, Etiology and Management. International Rhinosinusitis Advisory Board. ENT J 1997;76(Suppl).
4. **Gwaltney JM, Philipps CD, Miller RD et al.** Computed tomography study of the common cold. N Engl J Med 1994;330:25-30.
5. **Berger WE.** Overview of allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90 (6, Suppl 3):7-12.
6. **Ahmadi KR, Lanchbury JS, Reed P et al.** Novel association suggest multiple independent QTLs within chromosome 5q21-33 region control variation in total human IgE levels. Genes Immun 2003;4:289-97.
7. **De Marco R, Poli A, Ferrari M et al.** The impact of climate and traffic-related NO2 on the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy. Clin Exp Allergy 2002;32:1405-12.
8. **Lund VJ, Kennedy DW.** Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995;167(Suppl):17-21.
9. **Clement PAR, Bluestone CD, Gordts F et al.** Management of rhinosinusitis in children. Consensus Meeting, Brussels. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;124:31-4.
10. **Kaliner MA.** Sinusitis: bench to bedside. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;100:510.
11. **Chen Y, Dales R, Lin M.** The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. Laryngoscope 2003;113:1.199-205.
12. **Albegger KW.** Banale Entzungender Nase un der Nasenbenholen. In: Berendes J, Link JR, Zollner F, eds Hals, Nasen, OhrenHeilkunde in Praxis und Klinik. Band I. Obere und untere Luftwege. Stuttgart: G Thieme Verlag, 11.1-11.32, 1979.
13. **Kennedy DW.** Sinus diseases: guide to first-line management. Deefield Beach, Florida: Health communications 1994;12.
14. **Bhattacharyya N.** The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol 2003;17:27-32.
15. **Anand VK.** Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 2004;193:3-5.
16. **Van Cauwenberge P, Watelet JB.** Epidemiology of chronic rhinosinusitis. Thorax 2000;55(Suppl 2):20-1.
17. **Gordts F, Clements PAR, Destryker A. et al.** Prevalence of sinusitis signs on MRI in a non-ENT paediatric population. Rhinology 1997;35:154-7.

CAPÍTULO 10

La calidad de vida en la rinitis y la rinosinusitis

Isam Alobid

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica y la rinosinusitis crónica, incluyendo la poliposis nasal, son enfermedades sistémicas con síntomas predominantes nasales que no son graves ni mortales, pero que provocan una importante y perceptible disminución en la calidad de vida de los pacientes que las sufren.

Tradicionalmente, los informes comparativos del estado de salud y enfermedad en diversos grupos poblacionales sólo incluyen datos de mortalidad y morbilidad. En la actualidad, hay una explosión en la literatura médica de las opiniones de los usuarios de servicios médicos sobre la evaluación de la percepción del estado de salud. La rinitis alérgica y el asma se asocian a un empeoramiento de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) al compararlos con la población sana.[1,2] No obstante, se han realizado muy pocos estudios sobre la CVRS en pacientes con poliposis nasosinusal.[3-6]

Las manifestaciones generales de la rinitis alérgica y la rinosinusitis crónica, incluyendo la poliposis nasal, son: malestar, cambios de humor, irritabilidad, cansancio y otras alteraciones del funcionamiento que tiene un impacto en la CVRS. Dada la gran cantidad de personas afectadas, estos síntomas que limitan las actividades diarias pueden producir frustración e irritabilidad, y causan pérdidas económicas y laborales importantes.[7]

CONCEPTO DE LA CALIDAD DE VIDA

Se denomina CVRS al conjunto de factores relacionados con la salud que forman parte del concepto multidimensional de calidad de vida tal y como la definió el *Medical Outcomes Study* (MOS), concepto en el que también intervienen otros factores "no médicos" constituidos por la familia, las amistades, el trabajo, los ingresos, las creencias religiosas y otras circunstancias de la vida.[8] La CVRS trata de medir el grado de influencia de la enfermedad y/o su tratamiento sobre la calidad de vida global del paciente, separando el resto de factores no médicos que intervienen en ella. El término "calidad de vida" pretende *valorar aspectos de la enfermedad que no son estrictamente clínicos, sino que están relacionados con la vida diaria del paciente y en qué modo se ve afectada por la presencia de la patología, desde el punto de vista del propio paciente.*[9] La CVRS representa el efecto funcional de una enfermedad y de su tratamiento consecuente en un paciente, tal y como es percibido por el paciente. Lógicamente, esa valoración deberá ser multidimensional y se acepta generalmente incluir, al menos, cuatro dimensiones a evaluar: física, funcional, psicológica y social. La dimensión *salud física* se refiere a los síntomas físicos, dolorosos o no, causados por la enfermedad o por su tratamiento. La *salud funcional* hace referencia a la capacidad del sujeto para cuidarse por sí mismo, su grado de deambulación y su actividad física, así como la capacidad para llevar a cabo las tareas familiares y laborales habituales. La dimensión *psicológica* incluye el funcionamiento cognitivo, emocional (especialmente, el estado anímico), el nivel de satisfacción vital, la felicidad y la percepción general de la salud. La dimensión social se refiere a la interacción del sujeto enfermo con su entorno, sus contactos sociales y el estado de autoestima personal.

La CVRS es un proceso susceptible de cambio y, por tanto, debe evaluarse sistemáticamente. Un diagnóstico de la CVRS sólo es válido para ese momento. La evaluación correcta de la CVRS en personas aquejadas de enfermedades permite conocer el impacto de la enfermedad y el tratamiento, conocer mejor al enfermo, su evolución y adaptación a la enfermedad, y los efectos secundarios del tratamiento.

CRITERIOS DE LOS CUESTIONARIOS DE CVRS

Los procedimientos de evaluación deben cumplir cuatro criterios o condiciones: ética, validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio.

Ética

El cuestionario tiene que ser ético. Si el paciente corre con algún riesgo durante el procedimiento, éste tiene que ser aceptado por el paciente después de haber sido informado completamente sobre el mismo.

Validez

El instrumento debe medir el fenómeno de interés. Es decir, nos debemos preguntar si la medición mide lo que se supone. Se deben considerar tres aspectos diferentes: la validez de contenido, la validez convergente y divergente, la validez de criterio y la validez discriminativa. La validez de contenido reflejaría hasta qué punto los componentes del cuestionario reflejan el impacto de la enfermedad sobre la vida del paciente en los planos físico, psicológico y social. La validez convergente y divergente indica el grado en que el instrumento genera puntuaciones coincidentes con las obtenidas a partir de otras herramientas que evalúan la misma dimensión y diferentes de las generadas por instrumentos diseñados para medir variables distintas.[10] La validez de criterio es el grado en que la variable escogida se correlaciona con un criterio de referencia, objetivo fiable y que esté ampliamente aceptado como una buena medida del fenómeno de interés. La validez discriminativa garantizaría que el cuestionario mide el atributo de interés mostrando hasta qué punto grupos de sujetos que teóricamente debieran puntuar distinto en éste presentan efectivamente puntuaciones significativamente distintas.

Fiabilidad

También se refiere a la reproducibilidad o consistencia interna de la medición, es decir, si da los mismos resultados en mediciones repetidas.[11] Rara vez una medición repetida da los mismos resultados, dado que siempre habrá algún grado de error de azar o inconsistencia. Hay cierto grado de variabilidad en el instrumento o en el observador que afectarán la reproducibilidad.

Sensibilidad al cambio

Para detectar un cambio en una medición, se requiere que el objeto de la medida cambie y que el instrumento sea lo suficientemente bueno o sensible para que detecte dicho cambio. La meta principal de la evaluación de desenlace es detectar cambios que sean clínicamente importantes en algunos aspectos de la enfermedad. Sin embargo, es muy difícil definir lo que es un cambio mínimo, clínicamente significativo. La magnitud de la diferencia depende de varios factores, entre ellos la técnica usada, la naturaleza de la intervención, la comparación y el costo y conveniencia de la intervención.

CLASIFICACIÓN DE LOS CUESTIONARIOS DE CVRS

En primer lugar, clasificaremos las encuestas sobre la salud en *genéricas* y *específicas* o *relativas a una patología concreta*. Frecuentemente, los investigadores no suelen utilizar un solo instrumento de CVRS, sino que habitualmente se tiende a comprobar cómo funcionan diferentes cuestionarios en una determinada patología.[12,13]

Los cuestionarios de la CVRS han sido desarrollados en países anglosajones. Uno de los mayores inconvenientes a la hora de utilizarlos es adaptarlo des-

de la cultura donde han sido desarrollados a otra diferente. Se debe tener en cuenta la longitud del mismo y el tiempo que su aplicación requiere, las dimensiones sobre las que se centra prioritariamente el cuestionario, las características de la muestra estudiada y la asistencia o no de puntuaciones normativas de la población general.

Existen dos tipos de cuestionarios de la CVRS: los cuestionarios específicos y los genéricos.

Cuestionarios específicos

El uso de encuestas específicas para una patología o grupo de patologías es cada vez más amplio, aunque los cuestionarios utilizados tienen, por su propia naturaleza, una menor difusión al restringirse su campo de aplicación a un área específica. Pueden ser específicos de enfermedad, capacidad funcional o grupo de pacientes determinados. Por tanto, a menudo se suelen utilizar cuestionarios específicos que permitan evaluar solamente las condiciones particulares de la patología que interese, tales como asma o dermatitis. Algunos cuestionarios son autoadministrados, otros precisan de un entrevistador en contacto directo con el sujeto o para la realización por teléfono. La principal desventaja de estos cuestionarios específicos es que no permiten comparar diferentes patologías y, debido a esto, no pueden evaluar la eficacia relativa de las intervenciones en patologías diversas. Por otro lado, no siempre existe un instrumento específico para una condición concreta, con lo que antes de evaluar hay que abordar la tarea de desarrollar y validar un instrumento específico para el trastorno de interés.

El cuestionario específico RQLQ para la rinoconjuntivitis (*Rhinoconjuntivitis Quality of Life Questionnaire*) fue creado por Juniper et al.[14] y consta de 28 componentes agrupados en 7 dimensiones (tabla 1): actividades, sueño, síntomas inespecíficos, problemas prácticos, síntomas nasales, síntomas oculares y emocionales. Recientemente, se publicó otra versión resumida del RQLQ (mini RQLQ) con 14 componentes divididos en 5 dimensiones: actividades, problemas prácticos, síntomas nasales, síntomas oculares y otros síntomas.[15] Se han utilizado otros cuestionarios específicos para la sinusitis crónica, tales como el *Rhinosinusitis Disability Index* (RDI), el *Chronic Sinusitis Survey Score* (CSSS) y el *SinoNasal Outcome Test-16* (SNOT-16).

Cuestionarios genéricos

Las encuestas genéricas son amplias y fiables, y pueden evaluar CVRS en distintas enfermedades y condiciones, intervenciones terapéuticas y poblaciones. Estas encuestas pueden servir como perfiles de salud, son relativamente cortos y poseen probadas garantías de fiabilidad y validez. La ventaja de utilizar un instrumento genérico de medida de la CVRS reside en la posibilidad de comparar grupos de pacientes con diferentes enfermedades crónicas. Sus mayores desventajas son que pueden contener componentes que no sean relevantes

Tabla 1. El cuestionario RQLQ *(Rhinoconjuntivitis Quality of Life Questionnaire)*

Dimensión	Significado
Actividades *Nº componentes = 3*	Las tres actividades más importantes y sus limitaciones debido a los síntomas de nariz / ojos
Sueño *Nº componentes = 3*	El efecto de los síntomas de nariz / ojos en el sueño
Síntomas generales *Nº componentes = 7*	El efecto de los síntomas de nariz / ojos en: fatiga y falta de energía, sed, rendir menos, cansancio, falta de concentración, dolor de cabeza y agotamiento
Problemas prácticos *Nº componentes = 3*	El efecto de los síntomas de nariz / ojos en: incomodidad de tener que llevar pañuelo o pañuelos de papel, tener que frotarse la nariz / los ojos y tener que sonarse la nariz muchas veces
Síntomas de la nariz *Nº componentes = 4*	Molestias debidas a la nariz tapada / congestionada, mucosidad, estornudos y goteo desde la nariz hasta la garganta
Síntomas de los ojos *Nº componentes = 4*	Molestias debidas al picor en los ojos, lagrimeo, ojos doloridos y ojos hinchados
Emocional *Nº componentes = 4*	El efecto de los síntomas de nariz / ojos en: frustración, impaciencia, irritabilidad o vergüenza

para una enfermedad determinada o que pudieran no ser sensibles a los cambios de dicha enfermedad particular.[16] Entre los más conocidos están (tabla 2):

*NHP (*Nottingham Health Profile*).
*SIP (*Sickness Impact Profile*).
*EuroQol.
**SF-36 Health Survey.*

Se considera que el SF-36 es el cuestionario genérico más utilizado en la rinitis y la rinosinusitis.

SF-36 Health Survey. El Cuestionario de Salud SF-36 fue diseñado por Ware et al.[17] en la década de 1990 como una medida genérica del estado de salud para su uso en muestras de la población y en estudios de evaluación de política sanitaria. El *SF-36 Health Survey* es una encuesta de salud diseñada por el *Health Institute, New England Medical Center* en Boston Massachussets, que a partir de 36 componentes pretende medir ocho conceptos genéricos sobre la salud, esto es, conceptos que no son específicos de una patología, grupo de tratamiento o edad, detectando tanto estados positivos como negativos de la salud física y estado emocional. El SF-36 fue construido para satisfacer los estándares psicométricos mínimos necesarios para las comparaciones del grupo que

Tabla 2. Los instrumentos genéricos, dimensiones y número de componentes que contienen

Cuestionario	Componentes
Sickness Impact Profile *Nº componentes = 136*	Movilidad (10), desplazamiento (12), cuidado / movimiento corporal (23), relaciones sociales (20), actividad intelectual (10), actividad emocional (9), comunicación (9), dormir / descansar (7), nutrición (9), entretenimientos / pasatiempos (8), trabajo (9), tareas domésticas (10)
Nottingham Health Profile *Nº componentes = 38*	Energía (3), dolor (8), movilidad física (8), reacciones emocionales (9), sueño (5), aislamiento social (5)
MOS Short Form-36 *Nº componentes = 36*	Función física (10), rol físico (4), dolor corporal (2), salud general (5), vitalidad (4), función social (2), rol emocional (3), salud mental (5), cambios en la salud (1)
Euro QOL-5D *Nº componentes = 15*	Movilidad (3), cuidado personal (3), actividades cotidianas (3), dolor / malestar (3), ansiedad / depresión (3)

implicaban los conceptos genéricos de la salud, es decir, los conceptos que no son específicos a cualquier edad, enfermedad o grupo del tratamiento. El formato final es un instrumento genérico que contiene 36 componentes que cubren ocho dominios del estado de salud y proporcionan un perfil del mismo de carácter funcional sobre el bienestar y el grado global de la salud. Los dominios que lo conforman son: función física (10 componentes), rol físico (4 componentes), dolor corporal (2 componentes), salud general (5 componentes), vitalidad (4 componentes), función social (2 componentes), rol emocional (3 componentes) y salud mental (5 componentes). El componente "cambio del estado de salud en el tiempo con respecto al año anterior" es independiente y no está incluido en las ocho dimensiones anteriores. Las ocho dimensiones forman dos medidas sumarias:

- Componente Sumario de Salud Física (CSSF), formado por los componentes función física, rol físico, dolor corporal y salud general.

- Componente Sumario de Salud Mental (CSSM), formado por los componentes vitalidad, función social, rol emocional y salud mental (tabla 3).

IMPACTO DE LA RINITIS ALÉRGICA SOBRE LA CVRS

Los pacientes con rinitis alérgica explican que no sólo los síntomas de picor, estornudos, congestión nasal, rinorrea y los problemas oculares asociados les molestan, sino también la afectación de su estado emocional, su vida social

Tabla 3. Resumen de los ocho dominios del cuestionario SF-36

Dominio	Significado
Función física *10 componentes*	Grado en el que la falta de salud limita las actividades físicas de la vida diaria, como el cuidado personal, caminar, subir escaleras, coger o transportar cargas, y realizar esfuerzos moderados e intensos
Rol físico *4 componentes*	Grado en el que la falta de salud interfiere en el trabajo y otras actividades diarias, produciendo como consecuencia un rendimiento menor del deseado o limitando el tipo de actividades que se puede realizar o la dificultad de las mismas
Dolor corporal *2 componentes*	Medida de la intensidad del dolor padecido y su efecto en el trabajo habitual y en las actividades del hogar
Salud general *5 componentes*	Valoración personal del estado de salud, que incluye la situación actual y las perspectivas futuras y la resistencia a enfermar
Vitalidad *4 componentes*	Sentimiento de energía y vitalidad, frente al de cansancio y desánimo
Función social *2 componentes*	Grado en el que los problemas físicos o emocionales derivados de la falta de salud interfieren en la vida social habitual
Rol emocional *3 componentes*	Grado en el que los problemas emocionales afectan al trabajo y otras actividades diarias, considerando la reducción del tiempo dedicado, disminución del rendimiento y del esmero en el trabajo
Salud mental *5 componentes*	Valoración de la salud mental general, considerando la depresión, ansiedad, autocontrol y bienestar general
Sumario físico	Contiene función física, rol físico, dolor corporal y salud general
Sumario mental	Contiene vitalidad, función social, rol emocional y salud mental

y, en resumen, su CVRS. Esto se ha demostrado utilizando tanto el cuestionario específico RQLQ como el genérico SF-36 en pacientes con rinitis alérgica comparado a controles no alérgicos.[18]

En un estudio realizado por Bousquet et al.[19] utilizando la versión francesa del cuestionario SF-36, obtuvo también una disminución significativa de todas las dimensiones en los pacientes con rinitis alérgica perenne. Meltzer et al.[20] utilizaron los cuestionarios RQLQ y SF-36 comparándolos con un grupo de control. En ambos cuestionarios todos los dominios fueron significativamente peores en el grupo de rinoconjuntivitis (figuras 1 y 2).

Figura 1
La calidad de vida RQLQ en pacientes con rinitis alérgica (círculo negro) vs grupo de control (círculo blanco). *p <0,01 vs grupo control (modificado de la referencia 20).

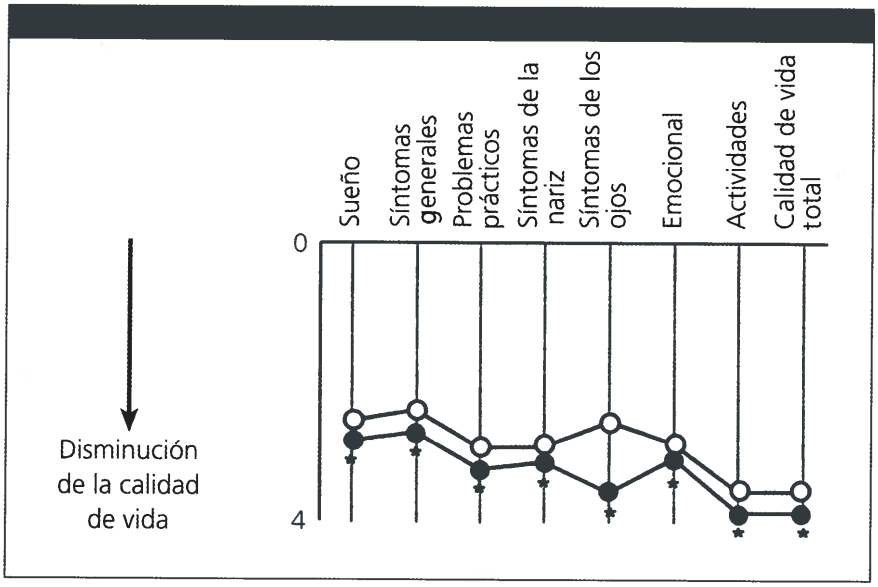
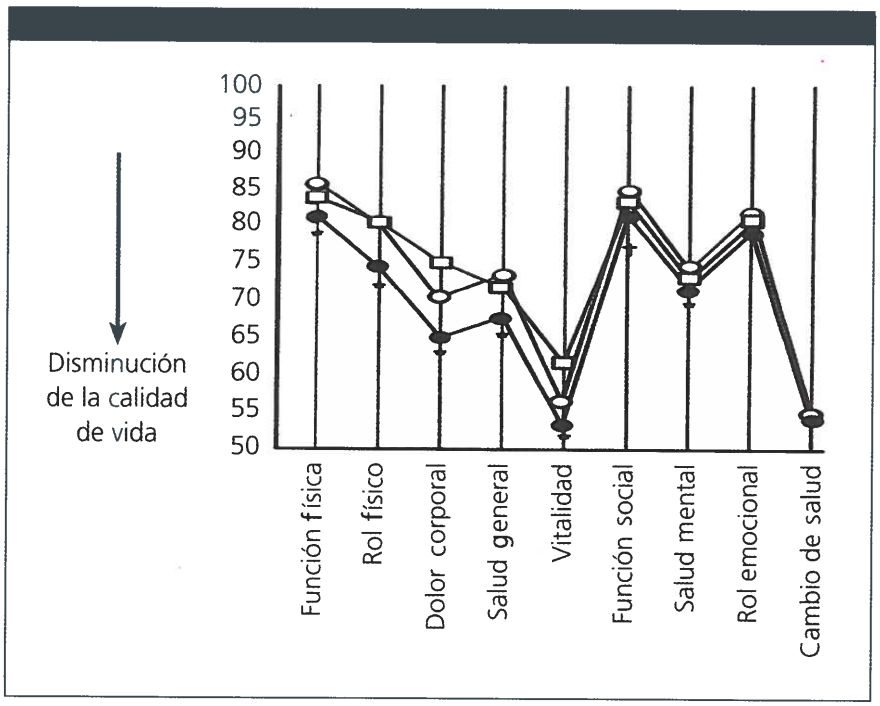


Figura 2
SF-36 en pacientes con rinitis alérgica (círculo negro) vs grupo de control (círculo blanco) y la población general (cuadros). *p <0,01 vs control; †p <0,05 vs control (modificado de la referencia 20).



Los pacientes con rinitis alérgica moderada-severa sin tratamiento indican que más del 90% de ellos cree que su habilidad para desarrollar las actividades diarias y la productividad en el trabajo se ven afectadas por los síntomas de la rinitis.[21] Además de las alteraciones psicosociales mencionadas, la rinitis alérgica tiene efectos sobre la función cognitiva y el humor. Los atópicos experimentan

descensos significativos en los *scores* de efecto positivo y una disminución en la velocidad psicomotora, aprendizaje verbal y memoria durante los periodos de exacerbación de sus síntomas.[22] Incluso los niños alérgicos presentan déficit en la capacidad de aprendizaje comparados con niños sanos.[23] Un estudio comparativo entre dos antihistamínicos diferentes, fexofenadina 120 mg y loratadina 10 mg, mostró mejorías significativas en la calidad de vida de pacientes con rinitis alérgica estacional con los dos fármacos.[24] Los corticoides nasales, incluyendo la beclometasona,[25] budesónida y fluticasona[26] también han demostrado, comparados con placebo, una mejoría en la CVRS de pacientes con rinitis alérgica. Los dos grupos farmacológicos, antihistamínicos y corticoides tópicos también han sido comparados entre sí. Un trabajo en rinitis alérgica estacional enfrentando fluticasona y loratadina objetivó variables más favorables con el corticoide tópico.[27] Otros investigadores han estudiado el efecto de las medidas de control ambiental estándar combinadas con el uso de un acaricida y aspiradores con filtro HEPA sobre la CVRS, utilizando la versión española del cuestionario RQLQ. La media del contenido de guanina en las muestras de polvo pasó de 2,1 a 1,4 (*Acarex test*), lo cual se acompañó de un aumento en la CVRS al disminuir significativamente el *score* (0,86 puntos).[28]

IMPACTO DE LA RINOSINUSITIS CRÓNICA SOBRE LA CVRS

Radenne et al.[3] presentaron sus resultados de CVRS en rinitis alérgica y poliposis nasal y en ellos demostraron la disminución significativa de todas las dimensiones del cuestionario SF-36 comparando con un grupo de control. Recientemente, en el documento ARIA se estableció una nueva clasificación de gravedad de la rinitis alérgica, basando en su impacto en la CVRS del paciente.[29,30]

En un estudio realizado en el hospital Clínico de Barcelona sobre 130 pacientes, los autores demostraron que en la CVRS de los pacientes con poliposis nasal grave es peor que en la población general española en todos los dominios del cuestionario SF-36, excepto la función física (figura 3). Los pacientes con poliposis nasal y asma tienen peor CVRS que los pacientes sin asma, y la intolerancia al AAS tiene efecto negativo sobre la CVRS de los pacientes (figura 3).[4] El tratamiento con tandas cortas de corticoide oral seguido de corticoide intranasal mejora la CVRS de los pacientes con poliposis nasal, llegando a los niveles de la población general española (figura 4).[5] Tanto el tratamiento médico con corticoides (orales e intranasales) como la cirugía endoscópica nasosinusal mejoran la CVRS de los pacientes con poliposis nasal, alcanzando los valores de la población española (figuras 5 y 6).[6]

Sería conveniente realizar estudios con cuestionarios específicos y genéricos para definir mejor el efecto de la rinosinusitis sobre la CVRS. El cuestionario específico debe enfocarse sobre los síntomas nasales y su gravedad, así como su consecuencia en la vida diaria del paciente. Hasta la fecha, no disponemos de un cuestionario de esas características que tenga en cuenta la importancia, sobre todo, de las alteraciones del olfato en estas patologías.

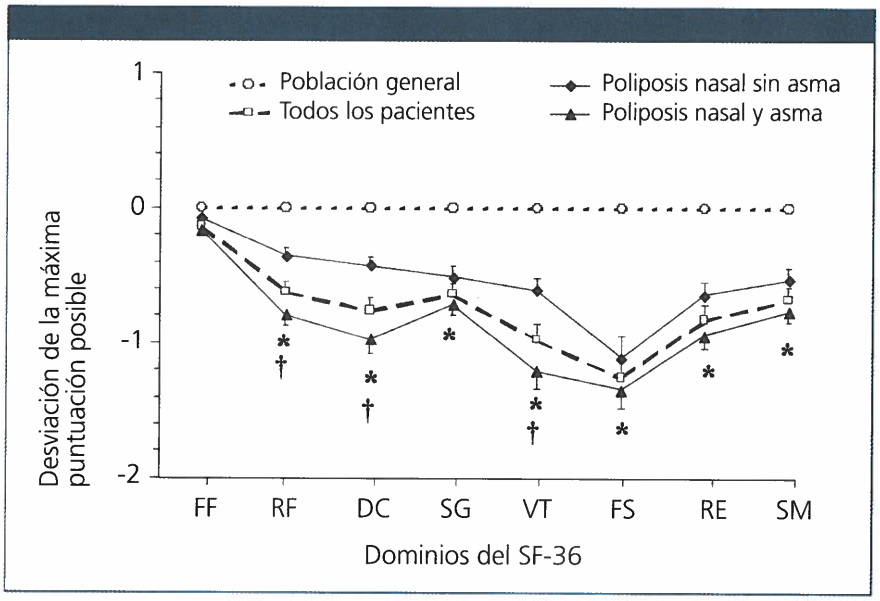


Figura 3
La calidad de vida en pacientes con poliposis nasal grave. *p <0,05 todos los pacientes comparado con la población general española; p <0,05 pacientes con poliposis y asma comparado con poliposis sin asma. Función Física (FF), Rol Físico (RF), Dolor Corporal (DC), Salud general (SG), Vitalidad (VT), Función Social (FS), Rol Emocional (RE) y Salud Mental (SM).

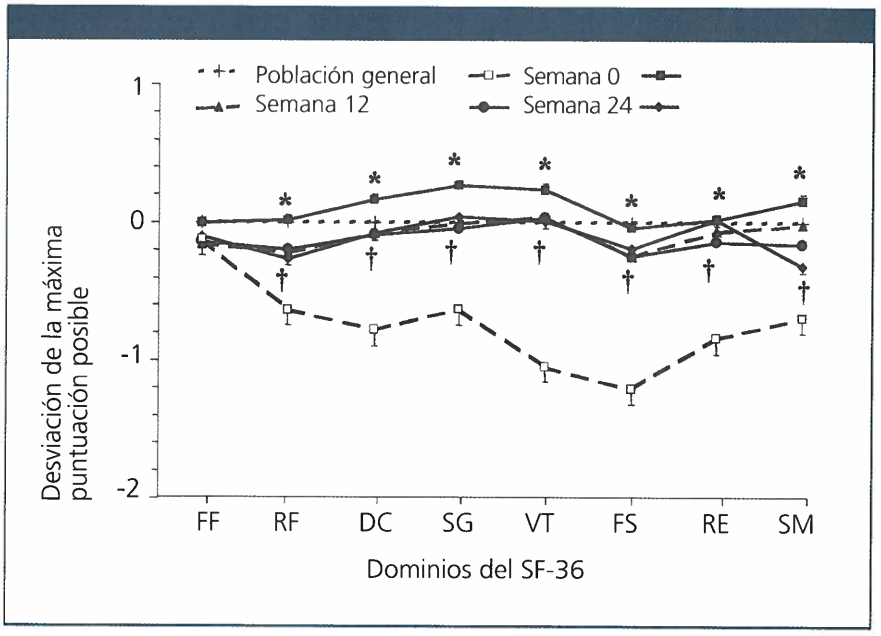


Figura 4
La calidad de vida en pacientes con poliposis nasal grave. *p <0,05 el efecto de los corticoides orales durante dos semanas comparado con la calidad de vida basal; †p <0,05 el efecto de los corticoides intranasales durante doce meses comparado con el efecto de los corticoides orales durante dos semanas. Función Física (FF), Rol Físico (RF), Dolor Corporal (DC), Salud general (SG), Vitalidad (VT), Función Social (FS), Rol Emocional (RE) y Salud Mental (SM).

RESUMEN

La rinitis alérgica tiene impacto negativo sobre la CVRS, empeorando todos los dominios de los cuestionarios por debajo de la población general. Los pacientes con rinosinusitis crónica tienen CVRS afectada r especto a la población general española y el asma tiene efecto negativo sobre la

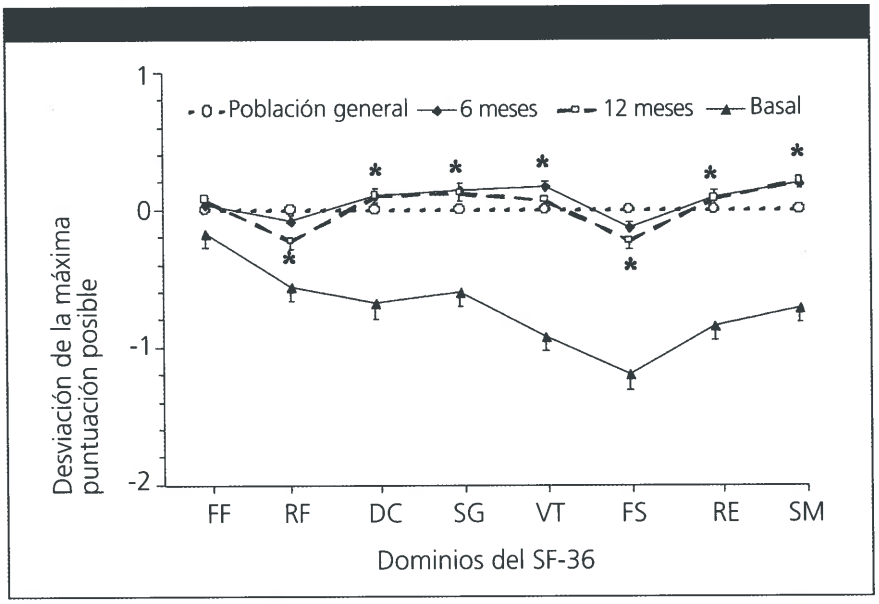


Figura 5
La calidad de vida en pacientes con poliposis nasal grave. *p <0,05 el efecto de los corticoides orales e intranasales durante doce meses comparado con la calidad de vida basal. Función Física (FF), Rol Físico (RF), Dolor Corporal (DC), Salud general (SG), Vitalidad (VT), Función Social (FS), Rol Emocional (RE) y Salud Mental (SM).

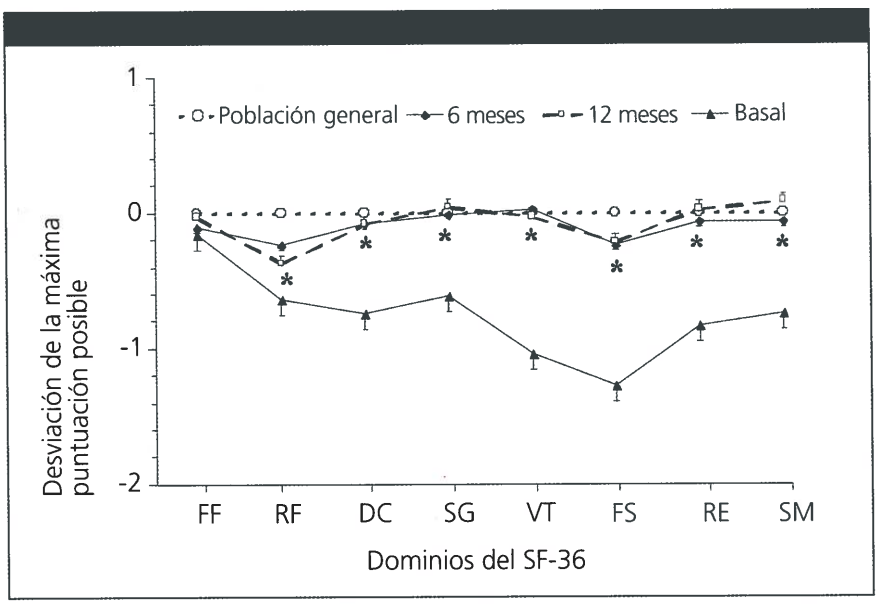


Figura 6
La calidad de vida en pacientes con poliposis nasal grave. *p <0,05 el efecto de la cirugía endoscópica nasal seguida de corticoide intranasal durante doce meses comparado con la calidad de vida basal. Función Física (FF), Rol Físico (RF), Dolor Corporal (DC), Salud General (SG), Vitalidad (VT), Función Social (FS), Rol Emocional (RE) y Salud Mental (SM).

CVRS. Tanto el tratamiento médico con corticoides (orales e intranasales) como el quirúrgico seguido de tratamiento con corticoides intranasales mejoran la CVRS, alcanzando los valores de la población española.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Blaiss MS.** Quality of life in allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;83:449-54.
2. **Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F.** Quality of life in allergic rhinitis. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1.391-96.
3. **Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, Wallaert B.** Quality of life in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 1999;103:79-84.
4. **Alobid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Guilemany J, Picado C, Mullol J.** The impact of asthma and aspirin sensitivity on quality of life of patients with nasal poliposis. Qual Life Res 2005 (en prensa).
5. **Alobid I, Benítez P, Pujols L, Maldonado M, Bernal-Sprekelsen M, Morello A, Picado C, Mullol J.** Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of a short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment. Rhinology 2005 (en prensa).
6. **Alobid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Guilemany J, Picado C, Mullol J.** Nasal polyposis and its impact on quality of life. Comparison between the effects of medical and surgical treatments. Allergy 2005;60:452-8.
7. **Juniper EF, Guyott GM.** Development and testing of a new measure of health status for clinical trial in Rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy 1991;21:77-83.
8. Organización Mundial de la Salud: Quality of Life Assessment. An annotated bibliography. WHO (MNH/PSF/94.1), Geneva, 1994.
9. **Schipper H, Clinch J, Powell V.** Definitions and conceptual issues. En: Spilker B, ed. Quality of life assessment in clinical trials. Nueva York: Raven Press, 1990;11-24.
10. **Argimon JM, Jiménez J.** Cuestionarios. En: Argimon JM, Jiménez J. Ed. Métodos de investigación aplicados a la Atención Primaria de salud. Mosby/Doyma Libros: Barcelona, 1995:135-48.
11. **Hernández I, Porta M, Miralles M, Benavides FG, Bolumar F.** La cuantificación de la variabilidad en las observaciones clínicas. Med Clin (Barc) 1990;95:424-9.
12. **Barley EA, Jones PW.** A comparison of global questions versus health status questionnaires as measures of the severity and impact of asthma. Eur Respir J 1999;14:591-6.
13. **Ried Ld, Nau DP, Grainger-Rousseau TJ.** Evaluation of patient's Health-related Quality of Life using a modified and shortened version of the Livien With Asthma Questionnaire (ms-LWAQ) and the medical outcomes study, short-form 36 (SF-36). Qual Life Resp 1999;8:491-9.
14. **Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J.** Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. J Allergy Clin Immunol 1994;93:413-23.
15. **Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN.** Development and validation of the mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. Clin Exp Allergy 2000;30:132-40.
16. **Herdman M.** The measurement of health related quality of life. Med Clin (Barc) 2000.114;S3:22-5.
17. **Ware JE, Sherbourne CD.** The MOS 36-item short form health survey. I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30:473-83.
18. **Roger A, Martí E.** Afectación de la calidad de vida por la rinitis alérgica. Revista de Rinología 2003;3:37-41.

19. **Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B.** Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. J Allergy Clin Immunol 1994;94:182-8.
20. **Meltzer EO, Nathan RA, Selner JC, Storms W.** Quality of life and rhinitis symptoms: Results of a nationwide survey with the SF-36 and RQLQ questionnaires. J Allergy Clin Immunol 1997;99:815-9.
21. **Tanner LA, Reilly M, Meltzer EO.** Effect of fexofenadine on quality of life and work, classroom and daily activity impairment in patients with seasonal allergic rhinitis. Am J Man Care 1999;5:235-47.
22. **Simons FER.** Learning impairment and allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 1996;17:185-9.
23. **Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM.** Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. Ann Allergy 1993;71(2):121-6.
24. **Van Cauwenberge P, Juniper EF, Meltzer E.** Star study investigating group. Comparison of the efficacy, safety, and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2000;30:891-9.
25. **Milgrom H, Biondi R, Georgitis JW.** Comparison of ipratropium bromide 0.03% with beclomethasone dipropionate in the treatment of perennial rhinitis in children. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;83:105-11.
26. **Goodwin B, Bowers B, Hampel F.** Superior improvement in disease-specific quality of life for SAR patients receiving intranasal fluticasone vs loratadine tablets. J Allergy Clin Immunol 1997;99:S270.
27. **Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG.** A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Fam Pract 1998;47:118-25.
28. **Malet A, Cisteró A, Amat P, Lluch M, Enrique E, Alonso R, San Miguel M, Pueyo MG.** Influence in the quality of life of the respiratory patients by environmental control and the acaricide Frontac. Allergol et Immunopathol 2002;30(2):85-93.
29. **Bousquet J, Cauwenberge P, Khaltaev N. et al and the ARIA workshop group.** Allergy rhinitis and its impact on asthma. ARIA workshop report. J Allergy Clin Immunol 2001;108:s147-s334.
30. **Bousquet J, Cauwenberge P, Khaltaev N et al y el grupo de ARIA.** Rinitis alérgica y su impacto sobre el asma ARIA (Documento abreviado). Revista de Rinología 2001;1:5-24.

CAPÍTULO 11

Nariz-bronquio: similitudes y diferencias

José María Guilemany, Eduard Prades, Isam Alobid, César Picado, Joaquim Mullol

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha demostrado que patologías asumidas como exclusivamente pulmonares o bronquiales se asocian a patología nasal y paranasal. En la fisiología respiratoria la nariz es un órgano de gran importancia que supone el 50% de las resistencias al flujo aéreo y cuya patología reúne en muchas ocasiones a profesionales de tres especialidades diferentes, como son otorrinolaringólogos, alergólogos y neumólogos. En los últimos años ha habido mucho interés por parte de los alergólogos en el concepto de rinobronquitis,[1] lo cual ha suscitado la idea de que la vía respiratoria alta y la baja son una única vía, en la que una única enfermedad se muestra con una sintomatología parecida y con una etiopatogenia similar. Esto ha sido demostrado y confirmado en múltiples estudios epidemiológicos, apareciendo el concepto de "una única vía, una única patología". El ejemplo más claro de dicha asociación es la rinitis alérgica y el asma,[2] siendo la rinitis un factor de riesgo para desarrollar asma y cuyo tratamiento provoca mejoría en la evolución del paciente asmático, siendo difícil pensar hoy en día en el tratamiento del paciente asmático que no esté acompañado de un tratamiento a nivel nasal.

Antiguamente, en la práctica clínica, la patología rinosinusal y la pulmonar se consideraban de manera independiente debido posiblemente a ser tratadas por especialidades diferentes. En los últimos años, esta situación ha ido cambiando de tal manera que a uno se le hace difícil concebir una Unidad

de Rinología moderna sin la colaboración de neumólogos y alergólogos. Las vías respiratorias altas y bajas tienen una gran función en común, que es la de canalizar el aire del exterior al interior de los pulmones, existiendo dentro de esta función común unas funciones especializadas propias de las diferentes áreas que la forman: humidificación, calentamiento, filtración, fonación e intercambio gaseoso. A nivel del tracto respiratorio, existen más similitudes que diferencias, que se pueden objetivar desde las ciencias básicas como son la anatomía, la histología y la fisiología.

EPIDEMIOLOGÍA

Tanto el asma como la rinitis son enfermedades de alta frecuencia que varían según las zonas. El asma presenta variabilidad según países, afectando en Nueva Zelanda al 25% de su población, mientras que en los países mediterráneos se sitúa alrededor del 10%. Con la rinitis también existe variabilidad: se calcula que en España existen aproximadamente 6 millones de riníticos y 2,5 millones de asmáticos. El estudio epidemiológico más importante a nivel mundial es el estudio ISAAC,[3] en el que se pretende saber la frecuencia del asma y la rinitis en el mundo, sobre todo en niños y adolescentes. En este estudio se intenta romper con las barreras del lenguaje, con incluso pases de videos para intentar unificar la sintomatología y, por tanto, unificar los criterios diagnósticos. El resultado que más llama la atención el estudio ISAAC es la gran diferencia de prevalencia de la enfermedad; en los países anglosajones la presencia de asma es muy frecuente, mientras que en otros como China, Rusia la prevalencia es mucho más baja, no siendo justificables debido al método empleado por el estudio a diferencias económicas que ocasionen una baja detección.[4] Se intentan dar explicaciones al porqué de la existencia de este fenómeno, incluyendo la de la higiene. La rinitis también tiene un perfil similar siendo muy frecuente en los países de habla anglosajona. Como ya hemos expresado, existe una gran relación entre asma y rinitis. Aproximadamente el 70-80% de los asmáticos presentan rinitis, y dicha frecuencia es tan elevada que debemos desconfiar del diagnóstico de asma si el paciente no presenta clínica de rinitis. Estudios han demostrado que el asma se presenta con mucha más frecuencia en los pacientes con rinitis (22,5%) que en los que no tienen síntomas nasales (4%).[5] A pesar de que la rinitis puede aparecer conjuntamente con el asma y también después. La rinitis en muchos pacientes precede al asma, lo cual ha suscitado estudios en los que se trata la rinitis para ver si con ello bajaban las posibilidades de desarrollar un asma *a posteriori*. Lo que está claro es que tener rinitis es un claro factor de riesgo para tener asma.[6]

ANATOMÍA

El tracto respiratorio superior se extiende desde las narinas y la boca hasta la laringe y hasta los alveolos. El interior de la nariz está dividida por el sep-

tum nasal en dos cavidades de diferente tamaño, que se extienden desde las narinas hasta las coanas (unos 12 cm), continuándose desde allí con la nasofaringe. Cada cavidad nasal puede ser dividida en vestíbulo nasal y cavidad nasal propiamente dicha. La pared medial de la cavidad nasal está formada por un septum vertical, mientras que la pared lateral se inclina hacia arriba y hacia dentro. De este modo, el piso de la cavidad nasal es más ancho que el techo. El techo posee las porciones frontonasal anterior, central (formada por la placa cribiforme del hueso etmoides) y esfenoidal posterior. Las células nerviosas del epitelio olfatorio se encuentran en la mucosa del techo de la cavidad nasal, el cornete superior y la porción más superior del septum (10 cm^2 de área). El resto de la mucosa constituye la porción respiratoria de la mucosa nasal. Ésta se adhiere firmemente al periostio y pericondrio subyacente, y posee una rica irrigación y anastomosis arteriovenosas, especialmente en el cornete inferior, convirtiéndolo en un tejido eréctil y permitiendo un rápido calentamiento y humidificación del aire inspirado.[7,8] Los cornetes, localizados en la pared lateral de la cavidad nasal, son estructuras formadas por hueso esponjoso y su cubierta es una delgada y delicada mucosa nasal. Su irrigación sanguínea es rica y abundante, similar a la inervación, haciéndolos muy sensibles a cambios de temperatura. Las vías nasales no son estructuras estáticas y rígidas; sino hasta cierto punto dinámicas, capaces de cambiar de manera intermitente, y así aumentar y disminuir la resistencia del flujo de aire.[9]

Los senos paranasales (maxilar, etmoidal anterior y posterior, frontal y esfenoidal) son prolongaciones de la cavidad nasal hacia los huesos vecinos del cráneo. Son cavidades pares, existiendo una gran variabilidad entre un individuo y otro, e incluso dentro de un mismo sujeto,[10] pudiendo existir ausencias (agenesia) o menor desarrollo (hipoplasia).

La tráquea está compuesta por anillos cartilaginosos, incompletos en su parte posterior, que previenen el colapso de la vía aérea en el momento de la inspiración. La tráquea corresponde a la generación cero; los bronquios primarios, gruesos o principales corresponden a la generación uno, siendo el derecho más grueso y corto y con una dirección más vertical, mientras que el bronquio izquierdo es más delgado, largo y horizontal. Esta oblicuidad diferente de ambos bronquios hace que se acumulen más fácilmente secreciones provenientes de la garganta en el pulmón derecho que en el pulmón izquierdo en aquellos pacientes que tienen problemas deglutorios. Los bronquios secundarios o lobares, que en total son cinco, corresponden a la generación dos, y los bronquios segmentarios a la generación tres. La segmentación continúa hasta los bronquíolos (diámetro menor a 1 mm), que se encuentran de la generación doce a dieciséis y no presentan cartílago a su alrededor. La ramificación continúa hasta llegar a la generación veintitrés, que corresponde a los alveolos pulmonares. La función de intercambio gaseoso se realiza a nivel de los bronquiolos respiratorios y los alveolos.[11]

Así, de acuerdo a Weibel, dentro del pulmón tenemos:

1) Vías aéreas de conducción: generación uno a dieciséis.

2) Vías aéreas de transición: generación diecisiete a diecinueve.

3) Parénquima pulmonar: generación veinte a veintitrés.

MUCOSA NASAL / BRONQUIAL

La mucosa respiratoria tanto a nivel nasal como bronquial tiene una estructura similar tanto a nivel de su epitelio como de su lámina propia. La mucosa nasal está expuesta a una variedad de cambios medioambientales, entre los que podemos señalar diversos tipos de irritantes y contaminantes, los cambios y variaciones de temperatura, la humedad, el polvo, los vapores químicos, el humo. Una de las funciones más importantes de la nariz es actuar como barrera contra este tipo de noxas. A nivel funcional, existen marcadas diferencias entre la nariz y el bronquio. La función que más las diferencia es la función olfatoria en la zona de la pituitaria a nivel del techo de la fosa nasal. Otra función sería la de calentar y humidificar el aire que llega a la vía respiratoria inferior. Hay estudios realizados en deportistas de élite que realizan grandes esfuerzos en condiciones extremas, como son los esquiadores de fondo y los patinadores artísticos que debido al gran requisito ventilatorio que necesitan pasan de respirar por la nariz a respirar por la boca. Este hecho ocasiona que el 45% de los esquiadores usen broncodilatadores y tengan que tratarse como si fueran asmáticos.[12,13]

El epitelio escamoso a nivel de la válvula nasal se transforma en epitelio respiratorio columnar ciliado pseudoestratificado. Dicho epitelio columnar a nivel nasal está formado por células ciliadas, células no ciliadas, células basales, células caliciformes o goblet, diferenciándose del epitelio respiratorio bajo por la no existencia de células serosas, células de Clara y células en cepillo.[14] La membrana basal está compuesta por colágeno tipo IV, proteinglicanos, laminina, entactina y fibronectina. Debajo de esta capa existe otra denominada lámina reticulosa que se encuentra engrosada de manera difusa en los pacientes asmáticos.[15] Engrosamientos focales de dicha membrana los encontramos en los pacientes afectos de bronquiectasias, tuberculosis y rinosinusitis crónica.[16] En los pacientes con rinitis no se han detectado cambios a este nivel[17] (figura 1).

En la submucosa encontramos glándulas, vasos sanguíneos, nervios, células extravasculares y matriz extracelular. Una de las grandes diferencias la encontramos a este nivel, ya que en el bronquio el músculo liso se encuentra en la capa submucosa, mientras que en la submucosa de la nariz no se encuentra.[14] En las vías respiratorias altas, el tejido linfoide radica básicamente a ni-

vel de los adenoides, mientras que en las aéreas bajas se encuentra en las paredes bronquiales en forma de agregados. En las vías aéreas sanas existen más linfocitos T (predominio CD4) que linfocitos B.

VASCULARIZACIÓN E INERVACIÓN

En la nariz predominan las glándulas y los vasos. Aparte de los vasos arteriales, la vascularización nasal está formada por lechos capilares, anastomosis arteriovenosas, sinusoides y vasos venosos. Las venas que drenan a los sinusoides contienen músculo liso. Cuando dichas venas se contraen, se produce una expansión de los sinusoides, por lo que se incrementa el tamaño de los cornetes y se refleja en los flujos nasales. La medición de éstos se puede realizar mediante el *peak flow* inspiratorio, rinomanometría y rinometría acústica. Esto no sucede en los bronquios, donde los cambios de resistencia al flujo son debidos a la contracción de la musculatura lisa.

Las arterias pulmonares entran con los bronquios principales y se dividen en paralelo a las vías aéreas, hasta irrigar los capilares pulmonares que rodean los alvéolos. Las vénulas formadas desde estos capilares forman un plexo venoso que rodea la capa muscular del bronquio igual que las arterias, de tal manera que cuando existe una contracción muscular la circulación arterial conserva el flujo, siendo entorpecido el drenaje venoso, pudiendo ser una de las causas del edema de la mucosa bronquial en un ataque asmático.

La inervación a nivel nasal se divide en sensitiva y autonómica. La inervación sensitiva corre a cargo del nervio trigémino, concretamente de las ramas: oftálmica y maxilar. La inervación autonómica corre a cargo del sistema simpático y parasimpático. El simpático controla el flujo sanguíneo nasal, mientras el parasimpático controla la secreción glandular. La inervación pulmonar es sensitiva y autonómica. La inervación parasimpática la recibe del vago, y la simpática del ganglio torácico superior. A nivel nasal y pulmonar, existen mediadores neuropeptídicos no colinérgicos y no adrenérgicos sin presentar vía propia, por lo que aprovechan vías sensitivas, adrenérgicas y colinérgicas (tabla 1).

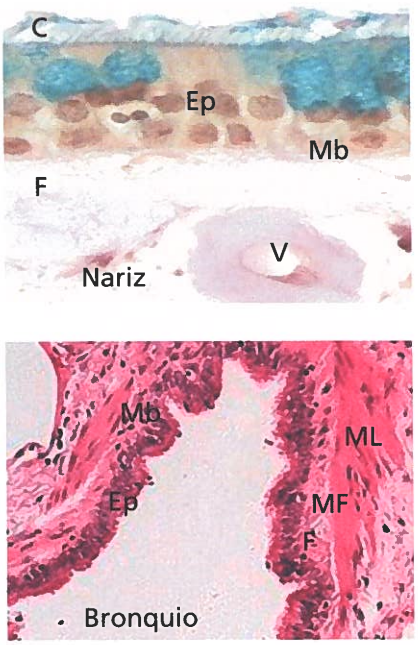


Figura 1
Comparativa histológica entre mucosa nasal y bronquial. C: Cilios, Ep: Epitelio, Mb: Membrana basal, F: Fibroblastos, MF: Miofibroblastos, V: Vasos, ML: Músculo Liso.

TRANSPORTE MUCOCILIAR

El aparato mucociliar está formado por innumerables cilios que salen de la superficie de las células epiteliales columnares seudoestratificadas. A nivel nasal, el movimiento metacrónico se produce hacia nasofaringe a excepción del transporte anterior a nivel del cornete inferior. Cada célula ciliada contiene alrededor de 200 a 300 cilios que realizan alrededor de unas 500 batidas por minuto. Dicho número de batidas disminuye distalmente,[18] siendo en las vías medias donde se alcanza la menor frecuencia. Su alteración a este nivel puede conducir al estancamiento de secreciones y predisposición a padecer

Tabla 1. Diferencias y similitudes entre la nariz y los bronquios

	Nariz	Bronquio
Función	Humidificación, calentamiento, olfato	Conducción
% resistencia al flujo	50%	50%
Músculo liso submucosa	No	Sí
Tejido linfoide	Adenoides	Agregados
Vascularización	Anastomosis arteriovenosas	Pared bronquial No anastomosis
Remodelado	Disminuido en rinitis	Aumentado en asma

infecciones locales, posiblemente contribuyendo al desarrollo de bronquiectasias en esa parte de las vías aéreas.[19] El defecto en la ultraestructura de las cilios, que altera y evita su normal motilidad, predispone a las infecciones crónicas y recurrentes (sinusitis crónica, infecciones pulmonares) que provocan la aparición de bronquiectasias (figura 2).

RINITIS Y ASMA

Tanto el asma como la rinitis son enfermedades de tipo inflamatorio de características similares, siendo esta inflamación independiente de que el paciente tenga o no alergia. El asma es una patología obstructiva pulmonar con una gran prevalencia en la población infantil, donde no siempre es diagnosticada, lo que dificulta su posterior control. Se calcula que el 5-10% de los niños menores de 10 años son asmáticos. La existencia de rinitis en la infancia predispone al desarrollo posterior de asma.[20] Este desarrollo de asma *a posteriori* es más frecuente en los niños afectos de rinitis perenne que en los afectos de rinitis estacional. Existen numerosos estudios demostrando una innegable pero compleja relación entre asma y rinitis / poliposis.[6,21,22] Aproximadamente el 90% de los pacientes asmáticos presenta rinitis y el 50% de los pacientes con rinitis presenta hiperreactividad bronquial.[23] La asociación entre rinitis-asma no sólo ocurre en el asma atópico, sino que también lo encontramos en el asma intrínseco, en el asma inducido por aspirina y en el asma ocupacional. Si miramos los desencadenantes, observamos que son muy comunes (alergia, AINEs, infecciones, frío...), existiendo una diferencia que sería el asma inducido por el ejercicio.[24] Hay estudios comparativos entre controles sanos, asmáticos con rinitis, rinitis sin asma y asmáticos con un componente rinítico leve a los cuales se les midió el flujo nasal mediante rinomanometría, durante el ejercicio. Tanto en los individuos sanos como en los pacientes con rinitis sin asma existe un aumento del flujo nasal, mientras que en los pacientes asmáticos que estaban en estadio de broncoconstricción, a pesar de tra-

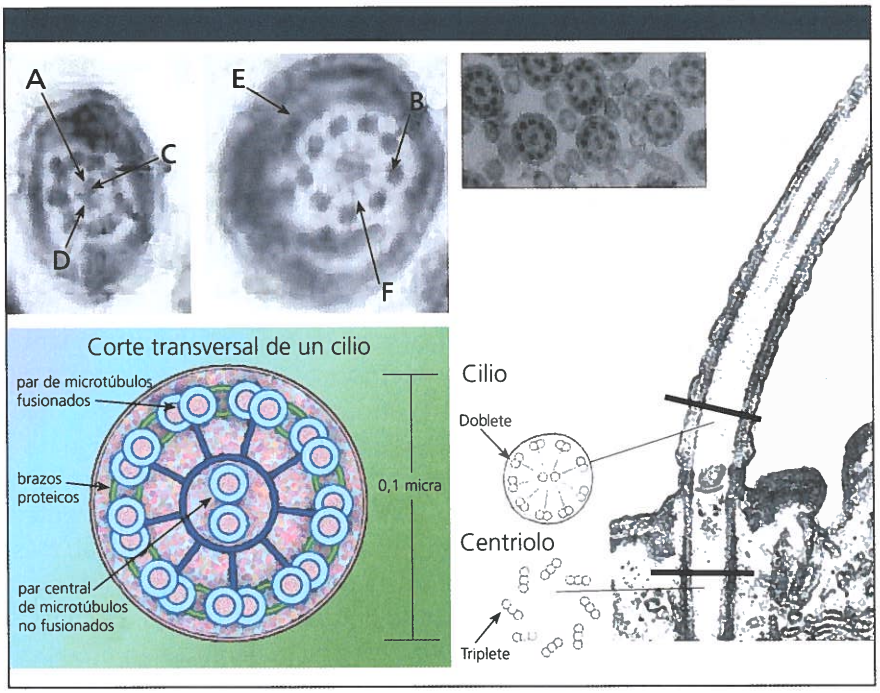


Figura 2
Estructura de un cilio por electromicroscopía. A: vaina central, B: doblete, C: microtúbulos centrales, D: radio, E: membrana plasmática, F: brazos.

tarse de una misma enfermedad, el flujo nasal también sufría un incremento. Dicha respuesta sería un mecanismo de defensa a nivel nasal que actuaría cuando existe broncoconstricción. La existencia de una única mucosa respiratoria explica la igualdad del tipo de inflamación frente a las diferentes noxas. La presencia o no de atopia produce un fenotipo diferente en cuanto a la rinitis, coincidiendo ambos en la hiperreactividad bronquial.

Otra diferencia la encontraríamos en el fenómeno del "remodelado". A nivel nasal, este fenómeno en los pacientes con rinitis parece ser mucho menos extenso que a nivel bronquial. La lesión del epitelio y la membrana basal nasal es mínima comparada con la encontrada a nivel del bronquio del paciente asmático. La causa de esta diferencia en el "remodelado" permanece poco clara, existiendo dos hipótesis que intentan explicarlo. La primera consistiría en la producción por parte del músculo liso de citoquinas, del cual la nariz está desprovista. La segunda hipótesis se basa en que al existir un diferente origen embriológico (nariz: ectodermo; bronquio: endodermo), los genes encargados de esta diferenciación podrían a su vez gobernar los patrones de remodelado tanto a nivel nasal como bronquial[25,26] (tabla 2).

Entre la rinitis y el asma alérgicos existe una gran similitud en los alergenos implicados, en el papel de los mastocitos y eosinófilos y en los metabolitos liberados por éstos en la respuesta inflamatoria tanto inmediata como tardía. La única diferencia que se objetiva es a nivel histológico, ya

que en los asmáticos existe un engrosamiento de la membrana basal y descamación epitelial, no objetivado en las biopsias nasales de los pacientes con rinitis. En los pacientes con rinitis alérgica se observa una mayor hiperreactividad bronquial más predominante en los rinitis perenne que en la estacional. Con respecto a la clínica, existen varios aspectos que explican la interrelación entre rinitis y asma. Si se produce una inflamación nasal mediante un alergeno, exclusivamente en la nariz, esto tiene una repercusión en las vías respiratorias bajas hasta el punto en que se observan cambios en la función pulmonar, en la musculatura bronquial y cambios inflamatorios en la mucosa bronquial. Si estimulamos puramente la nariz, somos capaces de provocar lesiones y alteraciones en la vía respiratoria inferior. En pacientes con rinitis sin asma en los que se estudia la PC20, la metacolina durante la estación polínica y la no-polínica, vemos que su respuesta bronquial aumenta sin tener síntomas.[27] Lo mismo se observa con los esputos inducidos y en las biopsias bronquiales en que los pacientes con exacerbaciones de su rinitis tienen más lesiones a nivel bronquial, más síntomas y peor función pulmonar.[28] Se está estudiando el mecanismo por el cual existe esta interrelación, si esta respuesta es un reflejo, pudiendo ser que estos alergenos lleguen a la vía aérea en la deglución, porque se aspiran o porque a nivel nasal se secretan mediadores que a través de la sangre son capaces de influir en la vía aérea inferior. No se sabe muy bien los mecanismos que explican esta interrelación.

En el tratamiento de "ambas enfermedades" encontramos también similitudes y diferencias.[29-31] Entre las similitudes, encontramos la importancia de la evitación del alergeno, la buena respuesta de ambas al tratamiento corticoideo[32] vía oral e inhalatorio y la eficacia de los anticolinérgicos. Entre las diferencias, tenemos la eficacia del tratamiento con antihistamínicos para la rinitis y su ineficacia en el asma, la utilización de broncodilatadores beta-adrenérgicos en el asma frente al uso de vasoconstrictores alfa adrenérgicos en la rinitis y el uso de las xantinas sólo en el tratamiento del asma y el de las cromonas en el de la rinitis.

Si tenemos un paciente con rinitis y asma, es interesante tratar las dos, porque existe una relación entre ambas. El NO exhalado disminuye en pacientes si son tratados de su rinitis.[33] El tratamiento de la nariz representa un beneficio en el paciente que presenta asma. Al tratar la nariz en pacientes asmáticos con corticoterapia vía nasal, disminuyen incluso los ingresos hospitalarios.[34] Esta disminución de los ingresos no se observa si tratamos la nariz con antihistamínicos.

Otra pregunta que nos podemos realizar es que si tratando la rinitis en la infancia bajará la incidencia de asma. Se ha visto que los pacientes riníticos a los que se les realiza inmunoterapia con vacunas frente a un grupo placebo tenían un descenso del 15% en el desarrollo posterior de asma.[35]

Tabla 2. Diferencias y similitudes histológicas entre la mucosa nasal (rinitis) y la mucosa bronquial (asma)[25]

		Mucosa nasal, rinitis	Mucosa bronquial, asma
Epitelio	Descamación	Variable, mínima	Frecuente
	Metaplasia	A veces	Raro
Membrana basal	Colágeno IV	Normal	Normal
	Colágeno III, V	Engrosamiento limitado	Engrosamiento común
Submucosa	Eosinófilos	+	+
	CD4+	++	++
	CD8+	-	-
	Células elastasa+	+	-
	CD68+	+	++
	Depósitos colágenos	±	+
	Fibroblastos	±	+
	Miofibroblastos	-	+
	Músculo liso	-	Metaplasia e hiperplasia

Expresión: -, baja o nula; ±, esporádica; +, alta; ++, muy alta.

POLIPOSIS NASAL Y ASMA

Existe otra relación importante que es la de la poliposis nasal con el asma.[36] En el asmático leve es difícil encontrar poliposis; a medida que aumenta la gravedad del asma encontramos sinusopatía y poliposis nasal con mucha más frecuencia hasta el punto que en los pacientes con asma e intolerancia a la aspirina es raro que no observemos poliposis nasal. Por tanto, hay que dudar del paciente que dice que ha tenido un ataque asmático debido a ingesta de un AINE tipo aspirina o una dipirona si no encontramos signos de sinusopatía y poliposis nasal. La poliposis nasal la encontramos en el 2-3% de la población; entre pacientes asmáticos esta prevalencia aumenta al 7% aproximadamente. Si el paciente asmático es a su vez intolerante a la aspirina, dicha prevalencia se ve incrementada en un 80%. En el paciente con asma intrínseco dicha elevada incidencia de poliposis nasal condiciona que la clínica predominante sea de obstrucción nasal y anosmia. En los pacientes asmáticos atópicos la clínica que predomina es la de rinorrea, estornudos y prurito nasal. Todas estas observaciones son las que sugieren la hipótesis de la unidad entre el tracto respiratorio alto y bajo, así como un mecanismo patogénico común entre asma y rinitis.[37] La poliposis nasal es una enfermedad

que trastorna la calidad de vida de los pacientes y que es de tratamiento más difícil que el propio asma debido, entre otros factores, a la dificultad para hacer llegar el tratamiento corticoideo[38] a nivel de toda la mucosa nasal, por lo que a veces se ha de recurrir a tratamiento corticoideo sistémico e incluso a la cirugía endoscópica nasal. La nariz también se puede utilizar para realizar un diagnóstico, por ejemplo para confirmar que un paciente es intolerante a la aspirina, ya que administrando aspirina a nivel nasal y con mediciones mediante rinometría acústica observaremos que aumenta la obstrucción nasal.[39] Se pueden también recoger secreciones nasales, lavados nasales.

RINITIS Y EPOC

La EPOC es la cuarta causa de mortalidad en Estados Unidos y también se asocia a clínica de rinitis.[40] Existen estudios en los cuales se observa que los fumadores que no son EPOC tienen un aumento de los linfocitos CD8. En los fumadores que son EPOC se observa a nivel nasal lo mismo que en las vías inferiores: una infiltración por linfocitos CD8.[41] En conclusión, pacientes EPOC que acuden a la consulta posiblemente no tengan clínica nasal pero a nivel histológico las lesiones a nivel bronquial son iguales que a nivel nasal. La asociación entre rinorrea anterior y posterior, estornudos, congestión nasal, pérdida del olfato con los síntomas respiratorios sugiere también la relación entre las vías respiratorias altas y bajas.[42]

RINITIS Y SAHOS

La relación de la rinitis y la apnea obstructiva del sueño también está probada, observándose un aumento de apneas en pacientes riníticos en la época polínica. Otro problema importante que presentan los pacientes SAHOS es que el uso de la CPAP produce una rinitis iatrógena de difícil tratamiento.[43]

BRONQUIECTASIAS Y RINOSINUSITIS

Las bronquiectasias son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios producidas por destrucción de los componentes musculares y elásticos de la pared bronquial. Su prevalencia en la población general es desconocida y no se han realizado estudios sobre bronquiectasias en sus estados precoces.[44] La etiología de las bronquiectasias en muchas ocasiones permanece desconocida. Las causas más frecuentes son: posinfecciosa, inmunodepresiones, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, enfermedad de Young.[45] Conjuntamente con el Servicio de Neumología, hemos observado una asociación marcada de patología nasosinusal en los enfermos afectos de bronquiectasias, independientemente de su etiología, existiendo una tasa de poliposis nasal mayor del 30% en pacientes con bronquiectasias.[46]

BIBLIOGRAFÍA

1. **Simons FE.** Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. J Allergy Clin Immunol 1999;104:534-40.
2. **Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J.** Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. Immunol Allergy Clin North Am 2004;24:19-43.
3. **Pattemore PK, Ellison-Loschmann L, Asher MI, Barry DM, Clayton TO, Crane J, D'Souza WJ, Ellwood P, Ford RP, Mackay RJ, Mitchell EA, Moyes C, Pearce N, Stewart AW**; ISAAC Study. Asthma prevalence in European, Maori, and Pacific children in New Zealand: ISAAC study. Pediatr Pulmonol 2004;37:433-42.
4. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet 1998;351:1.225-32.
5. **Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J.** Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. J Allergy Clin Immunol 2000;106:201-5.
6. **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:S147-334.
7. **Mygind N, Birgaard H.** In: Mygind N, Pipkorn U, Dahl R, eds. Applied anatomy of the airways. Rhinitis and asthma: similarities and differences. Copenhagen, Munksgaard, 1990;21-37.
8. **Cauna N.** Blood and nerve supply of the nasal lining. In: Proctor DF, Andersen I, eds. The Nose, Upper Airway Physiology and the Atmospheric environment. Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, 1982.
9. **Eccles R.** Nasal airways. In: Asthma and Rhinitis. Busse WW, Holgate ST, eds. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1995.
10. **Blanton PL, Biggs NL.** Eighteen hundred years of controversy: the paranasal sinuses. Am J Ant 1969;124:135-48.
11. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir J 1996;9:687-95.
12. **Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L, Jenkinson DM, Im J, Drake SD.** Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. Med Sci Sports Exerc 2000;32:732-7.
13. **Rundell KW, Spiering BA, Judelson DA, Wilson H.** Bronchoconstriction during cross-country skiing: is there really a refractory period? Med Sci Sports Exerc 2003;35:18-26.
14. **Gaga M, Vignola AM, Chánez P.** Upper and lower airways: similarities and differences. En: The Nose and Lung diseases. Wallaërt B, Chánez P, Godard P eds. European Respiratory. Monograph. Vol. 6. Monograph 18, 2001.
15. **Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST.** Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. Lancet 1989;11(1):520-4.
16. **Crepea SB, Harman A, Amenta PS.** The basement membrana pathology. Lab Invest 1983;48:656-77.
17. **Chánez P, Vignola AM, Vic P, Guddo F, Bonsignore G, Godard P, Bousquet J.** Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:588-95.

18. **Rutland J, Griffin WM, Cole PJ.** Human ciliary beat frequency in epithelium from intrathoracic and extrathoracic airways. Am Rev Respir Dis 1982;125:100-5.
19. **Owen CA, Campbell EJ, Hill SL, Stockley RA.** Increased adherence of monytes to fibronectin in bronchiectasis. Am Rev Respir Dis 1992;146:626-31.
20. **Greenberger PA.** Interactions between rhinitis and asthma. Allergy Asthma Proc 2004;25:89-93.
21. **Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, Bousquet J**; PRAGMA. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). Allergy 2003;58:672-5.
22. **Braunstahl GJ, Fokkens W.** Nasal involvement in allergic asthma. Allergy 2003;58:1.235-43.
23. **Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, Bousquet J, Chánez P.** Rhinosinusitis in severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;107:73-80.
24. **Serra-Batlle J, Montserrat JM, Mullol J, Ballester E, Xaubet A, Picado C.** Response of the nose to exercise in healthy subjects and in patients with rhinitis and asthma. Thorax 1994;49:128-32.
25. **Bousquet J, Jacot W, Vignola AM, Bachert C, Van Cauwenberge P.** Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways? J Allergy Clin Immunol 2004;113:43-9.
26. **Beckett PA, Howarth PH.** Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma? Thorax 2003;58:163-74.
27. **Sale R, Silvestri M, Battistini E, Defilippi AC, Sabatini F, Pecora S, Rossi GA.** Nasal inflammation and bronchial reactivity to methacholine in atopic children with respiratory symptoms. Allergy 2003;58:1.171-5.
28. **Leigh R, Kelly M, Hargreave FE.** Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in nonasthmatics with allergic rhinitis. Eur Respir J 2000;16:374.
29. **Watson WT, Becker AB, Simons FE.** Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. J Allergy Clin Immunol 1993;91:97-101.
30. **Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG.** Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. J Allergy Clin Immunol 1992;90:250-6.
31. **Aubier M, Levy J, Clerici C, Neukirch F, Herman D.** Different effects of nasal and bronchial glucocorticosteroid administration on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. Am Rev Respir Dis 1992;146:122-6.
32. **Mullol J, Pujols L, Picado C.** Mechanisms of action of glucocorticoids. Application to the treatment of respiratory inflammation. Arch Bronconeumol 1996;32:527-34.
33. **Kharitonov SA, Rajakulasingam K, O'Connor B, Durham SR, Barnes PJ.** Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids. J Allergy Clin Immunol 1997;99:58-64.
34. **Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL.** Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. J Allergy Clin Immunol 2004;113:415-9.
35. **Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller DY, Niggemann B, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U.** Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol 2002;109:251-6.
36. **Settipane GA, Chafee FH.** Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. J Allergy Clin Immunol 1977;59:17-21.

37. **Togias A.** Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1.171-83.
38. **Mullol J, Pujols L, Picado C.** Mechanisms of action of glucocorticoids. Application to the treatment of respiratory inflammation. Arch Bronconeumol 1996;32:527-34
39. **Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C.** Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. Thorax 2000;55:921-4.
40. **Hurd S.** The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. Chest 2000;117:1S-4S.
41. **Vachier I, Vignola AM, Chiappara G, Bruno A, Meziane H, Godard P, Bousquet J, Chánez P.** Inflammatory features of nasal mucosa in smokers with and without COPD. Thorax 2004;59:303-7.
42. **Roberts NJ, Lloyd-Owen SJ, Rapado F, Patel IS, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA.** Relationship between chronic nasal and respiratory symptoms in patients with COPD. Respir Med 2003; 97:909-14.
43. **Rappai M, Collop N, Kemp S, deShazo R.** The nose and sleep-disordered breathing: what we know and what we do not know. Chest 2003;124:2.309-23.
44. **Barker, Alan F.** Bronchiectasis. N Engl J Med 2002;346(18):1.383-93.
45. **Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, Flower CD, Bilton D, Keogan MT.** An investigation into causative factors in patients with BQ. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1.277-84.
46. **Guilemany Toste JM, Alobid I, Benítez P, Angrill J, Valero A, Bernal Sprekelsen M, Picado C, Mullol J.** Afectación de la endoscopia y de la TC sinusal en pacientes afectos de bronquiectasias. LV Congreso de la sociedad española de otorrinolaringología y patología cérvico-facial 2004.

SECCIÓN II

Inflamación y ciencias básicas

CAPÍTULO 12

Inflamación de la mucosa nasosinusal: células y mediadores

Claus Bachert, Philippe Gevaert, Jean-Baptiste Watelet, Thibaut van Zele, Paul van Cauwenberge, Joaquim Mullol

INTRODUCCIÓN

En este capítulo, se ofrecerá una breve descripción de las células y los mediadores implicados en las enfermedades inflamatorias más frecuentes del tracto respiratorio superior para delinear a grandes rasgos los principios fisiopatológicos que determinan los cuadros clínicos de enfermedades como la Rinitis Alérgica (RA), la Rinosinusitis Vírica (RSV), la Rinosinusitis Crónica (RSC) y la Poliposis Nasal (PN). La mucosa de la cavidad nasal y de los senos paranasales está constantemente expuesta a agentes extraños y a factores estimulantes (p.ej. contaminantes, virus, bacterias y otros gérmenes), pero está perfectamente adaptada para defenderse mediante mecanismos innatos y adaptativos. No obstante, este sistema de defensa puede verse alterado por la existencia de trastornos inmunitarios (p.ej. enfermedades alérgicas o defectos inmunológicos) que permitan el establecimiento de una infección / colonización bacteriana crónica que finalmente provoque una afectación patológica crónica de la mucosa. Gracias a los masivos esfuerzos emprendidos en el curso de la última década para tener un mejor conocimiento acerca de las células y los mediadores implicados en estas enfermedades, se han desvelado partes de los mecanismos comunes y específicos que participan en las afectaciones patológicas crónicas de la mucosa. No obstante, aún se dispone de pocos datos acerca de la etiología y los procesos que se dan en las primeras etapas, de la evolución natural de la enfermedad, y de los cambios experimentados por la mucosa tras la inflamación, proceso también denominado

remodelado. Cuando aumenten nuestros conocimientos sobre este campo, seremos capaces de clasificar, diagnosticar, y tratar mejor estos cuadros inflamatorios nasales y sinusales que, de momento, solemos considerar como "rinosinusitis crónicas".

RINITIS ALÉRGICA

Básicamente, se ha considerado que la rinitis alérgica es el resultado de una reacción inmunitaria mediada por IgE asociada a una inflamación nasal de intensidad variable. La rinitis inducida por polen es la enfermedad alérgica mediada por IgE más característica; se desencadena por la interacción de mediadores liberados por células implicadas tanto en las inflamaciones alérgicas como en los procesos de hiperreactividad inespecíficos. Se puede inducir un cuadro similar a este proceso mediante una provocación nasal con alergenos polínicos, pero la situación difiere del curso natural de la enfermedad, ya que se trata de una única reacción que no refleja los múltiples contactos que se producen a largo plazo durante la estación de los pólenes. En las rinitis crónicas, los desencadenantes alérgicos interactúan con un proceso inflamatorio ya establecido y aparecen síntomas debidos a esta compleja situación. Hoy en día, se empiezan a conocer mejor los mecanismos implicados en las reacciones alérgicas y, aunque la histamina, cuya liberación depende de los mastocitos y de los basófilos, aún es uno de los principales efectores en estos procesos, se sabe que participan numerosos mediadores producidos por distintos tipos de células. Los mediadores, las citoquinas, las quimioquinas, los neuropéptidos, las moléculas de adhesión, y las células cooperan en una compleja red y provocan los síntomas específicos y la hiperreactividad inespecífica de las rinitis alérgicas.

La rinitis alérgica se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio compuesto por células diferentes. En esta respuesta celular están implicados procesos de quimiotaxis, atracción selectiva y migración transendotelial, localización de las células en los distintos compartimientos de la mucosa nasal, activación y diferenciación de distintos tipos celulares y prolongación de su supervivencia, liberación de mediadores por parte de las células activadas, regulación de la síntesis de IgE a escala local y sistémica, y comunicación con el sistema inmunitario y la médula ósea. Estos fenómenos sólo tienen lugar en sujetos que han experimentado una sensibilización previa frente a los alergenos, o sea, en los que se han formado anticuerpos de tipo IgE específicos para dichos alergenos y se han quedado unidos a los mastocitos y a otras células, pero no en individuos normales sanos, cuya mucosa nasal no reacciona de un modo mensurable frente a los mismos alergenos.

De hecho, una importante diferencia entre la mucosa nasal de un sujeto alérgico al polen de una gramínea y la de uno no atópico es la presencia de IgE específicas frente al antígeno en cuestión en la superficie de los masto-

citos locales.[1] Una vez que se producen la síntesis y la secreción de anticuerpos de tipo IgE específicos frente a un determinado antígeno, éstos se unen a receptores de alta afinidad situados en los mastocitos, los basófilos, y las células presentadoras de antígenos; curiosamente, en los individuos atópicos está intensamente aumentada la expresión del receptor de IgE de alta afinidad (FcεRI), lo cual amplifica la reacción alérgica.[2] Cuando se inhala un alergeno por vía nasal, éste se une de forma cruzada a los anticuerpos de tipo IgE fijados a las células en un proceso dependiente de calcio y, como consecuencia, se produce una rápida degranulación y la liberación de los mediadores. La estimulación de los vasos sanguíneos, los nervios y las glándulas por parte de los mediadores provoca los síntomas de rinitis alérgica (estornudos, prurito, secreción y obstrucción) y es fuente de retroalimentación para que los otros elementos del sistema inmunitario perpetúen el proceso.

Los mediadores de los mastocitos pueden estar ya preformados, asociarse a gránulos, sintetizarse durante la degranulación, o generarse tras la transcripción.[3] El mediador preformado más importante es la histamina, cuya administración en forma de aerosol nasal reproduce la mayoría de los síntomas agudos de una rinitis alérgica en voluntarios sanos. La histamina provoca la secreción de moco, una vasodilatación que genera congestión nasal, aumento de la permeabilidad vascular con edema tisular secundario, y estornudos por la estimulación de fibras nerviosas sensitivas. La unión cruzada de los anticuerpos de tipo IgE en los mastocitos activa a la fosfolipasa A_2 y hace que se libere ácido araquidónico procedente de los fosfolípidos de la membrana.

Entonces, los mastocitos metabolizan el ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa, y se forman prostaglandinas y tromboxanos, o de la lipoxigenasa, y se forman leucotrienos. La prostaglandina D_2, los leucotrienos sulfidopeptídicos LTC_4, LTD_4, y LTE_4, el Factor Activador de las Plaquetas (FAP), y la bradiquinina (generada por la acción de una triptasa) son compuestos que se forman durante la degranulación y cuyas cifras se pueden medir en las secreciones nasales tras la provocación con alergenos.

Los mastocitos amplifican las reacciones alérgicas porque, aparte de agentes vasoactivos, también liberan citoquinas, entre las que posiblemente se cuentan el GM-CSF, el Factor de Necrosis Tumoral-α (TNF-α), el Factor de Crecimiento Transformador-β (TGF-β), las IL-1 a 6 y la IL-13.[4,5] Las citoquinas derivadas de los mastocitos promueven la producción de más IgE, y el crecimiento, la quimiotaxis, y la supervivencia de los mastocitos y de los eosinófilos. Por ejemplo, la IL-5, el TNF-α, y la IL-1 estimulan el movimiento de los eosinófilos porque aumentan la expresión de receptores de la adhesión en la superficie endotelial. A su vez, los eosinófilos secretan una gran cantidad de citoquinas, entre las que se cuentan la IL-3, la IL-4, la IL-5, la IL-10, y el GM-CSF, las cuales favorecen la proliferación de los linfocitos Th2 y el crecimiento de los mastocitos, entre otros efectos. En estas reac-

ciones, los eosinófilos también ejercen una función autocrina a través de la producción de IL-3, IL-5 y GM-CSF, compuestos importantes para la hematopoyesis, la diferenciación y la supervivencia de los propios eosinófilos.[6,7] Además, estas células liberan radicales libres derivados del oxígeno y proteínas, entre las que se cuentan la proteína básica principal, la proteína catiónica y las peroxidasas de los eosinófilos; se ha demostrado que estos compuestos se asocian a lesiones, descamación e hiperreactividad en el epitelio nasal.[8]

La quimiotaxis y la mayor supervivencia de los eosinófilos son características típicas de las reacciones alérgicas, pero también se observan en enfermedades con otras etiologías, como las poliposis nasales (véase más adelante). En estas reacciones se expresan moléculas de adhesión pertenecientes a distintas familias (p.ej. selectinas, integrinas, y miembros de la superfamilia génica de las inmunoglobulinas) y quimioquinas que afectan a la expresión y a la función de moléculas de adhesión en el endotelio y los leucocitos. Tras una provocación con alergenos se observa un aumento del número de células que contienen quimioquinas (p.ej. RANTES y eotaxina, entre otras).[9,10] En el tejido vascular de la mucosa está aumentada la expresión de E-selectina, ICAM-1 (Molécula de Adhesión Intercelular-1) y VCAM-1, lo cual determina que en primer lugar se produzca una atracción no selectiva de granulocitos y al cabo de unas horas una afluencia selectiva y una migración transendotelial de eosinófilos y de basófilos. De nuevo, estas células contribuirán a la amplificación de la respuesta alérgica e inducirán una inflamación persistente incluso tras la cesación de la exposición al alergeno.[11]

Sin embargo, los directores de la reacción alérgica son los linfocitos T, que expresan numerosos marcadores en su superficie y ejercen diversas funciones; en la actualidad se clasifican en linfocitos T cooperadores (T_C), supresores (T_{Sup}), y reguladores (T_{Reg}), siendo estos últimos los que suscitan un mayor interés hoy en día.[12] Los linfocitos T cooperadores liberan citoquinas según distintos patrones y, en consecuencia, se pueden subdividir en Th1 y Th1, en función de si segregan IFN-γ e IL-2, o bien IL-4, IL-5 e IL-13. La IL-4 y la IL-13 son citoquinas importantes para la regulación de la síntesis de IgE, mientras que la IL-5 actúa como factor de supervivencia y de activación de los eosinófilos, dos características típicas de una reacción inmunitaria alérgica. De igual modo, en una mucosa alérgica se observa un patrón de producción de citoquinas de tipo Th1, que también se puede deber a la acción de los mastocitos y los eosinófilos que infiltran el tejido.[13]

En la inmunidad normal frente a los alergenos, se puede observar una supresión periférica de los linfocitos T específica para cada sustancia, caracterizada por una inhibición de las respuestas proliferativas de tipo Th1 y Th1 (IL-5, IL-13), y un aumento de la secreción de IL-10 y de TGF-β por parte de los linfocitos T_{Reg} específicos para un alergeno determinado (figura 1).[14] Obviamente, esta actividad supresora está ausente en los sujetos alérgicos. No

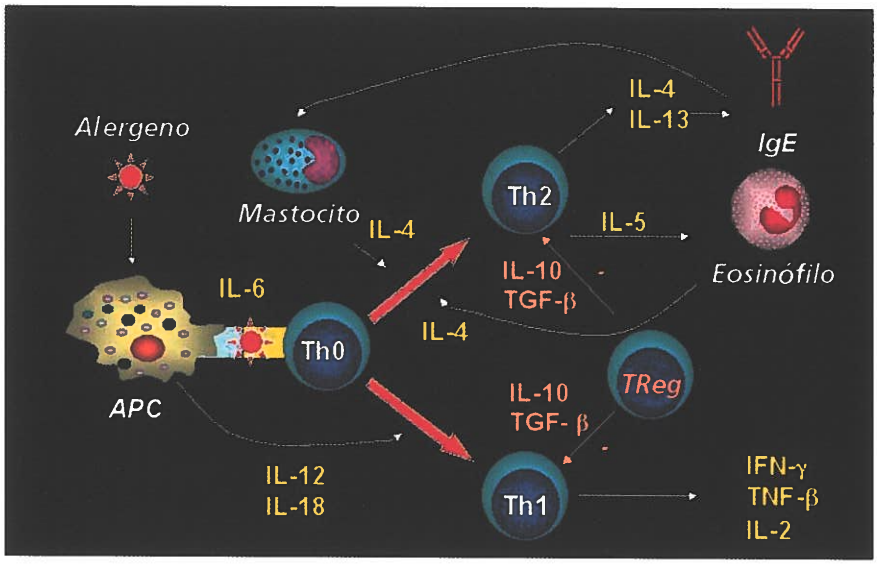


Figura 1
Los linfocitos T reguladores (T_{Reg}) interfieren tanto con los Th1 como con los Th2 y, en consecuencia, inhiben la inflamación alérgica.

obstante, la inmunoterapia con alergenos puede inducir la formación de linfocitos T_{Reg} específicos que inhiban tanto la proliferación de los linfocitos Th1 y Th2 como la producción de citoquinas por parte de éstos. Los linfocitos T_{Reg} (T CD4+ CD25+, Th3, o $T_{Reg}1$) utilizan múltiples mecanismos supresores, la IL-10, y las citoquinas y moléculas de superficie secretadas para comunicarse con otras células. La IL-10 y el TGF-β secretados por los linfocitos T_{Reg} desvían la producción de IgE hacia la de sus isótopos no inflamatorios, IgG4 e IgA, respectivamente. Asimismo, los linfocitos T_{Reg} pueden inhibir de forma directa o indirecta a células efectoras de la inflamación alérgica como los basófilos y los eosinófilos. En conclusión, la inducción de linfocitos T_{Reg} específicos para un antígeno determinado puede redirigir una respuesta inmunitaria inadecuada contra el alergeno con la ayuda de una amplia variedad de mecanismos supresores.

RINOSINUSITIS VÍRICAS

Más de un 80% de las infecciones del tracto respiratorio superior adquiridas en la comunidad se deben a la acción de virus, que invaden las fosas nasales, la nasofaringe y los senos paranasales. Los rinovirus son responsables de alrededor de la mitad de estos catarros víricos en la población adulta, mientras que los coronavirus provocan aproximadamente un 15% de los casos. Aunque los rinovirus también provocan infecciones agudas del tracto respiratorio superior en niños, estos cuadros se deben con mayor frecuencia a la acción de otros agentes, como el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) y el virus parainfluenza. Una infección del tracto respiratorio superior, o resfriado común, se caracteriza por la presencia de rinorrea, congestión nasal, y estornudos, y a veces se acompaña de fiebre, dolor de garganta, y malestar

general; es una de las enfermedades infecciosas que afecta con mayor frecuencia a las personas.

Una vez que penetra en la cavidad nasal, el rinovirus queda expuesto a unas barreras inespecíficas mecánicas y químicas: el epitelio y el sistema de eliminación mucociliar. El moco nasal que recubre el epitelio está formado por diversas sustancias, producidas localmente o procedentes del suero. Estas sustancias se pueden clasificar en inmunoglobulinas específicas y compuestos inespecíficos, como la lactoferrina y la lisozima, que inhiben el crecimiento y la diseminación de los microorganismos. La lactoferrina es una proteína quelante del hierro con propiedades bacteriostáticas, mientras que la lisozima ejerce una acción bactericida porque destruye el nucleoide bacteriano. No obstante, ninguna de estas dos proteínas, producidas por las glándulas de la submucosa, influye sobre la diseminación de los virus. Las secreciones nasales también contienen interferones antivíricos y componentes del complemento. Las proteínas del complemento se pueden activar a través de la vía clásica por la interacción de C1 con los complejos antígeno-anticuerpo o por los lipopolisacáridos presentes en las superficies celulares de las bacterias gramnegativas. Una vez activado, el sistema del complemento ejerce diversas funciones, una de las cuales es la opsonización del antígeno, que facilita la subsiguiente fagocitosis. Además, induce la quimiotaxis y la activación de los leucocitos, la liberación de diversas enzimas (p.ej. proteasas bacterianas) y un aumento de la permeabilidad vascular.

A pesar de los distintos mecanismos inespecíficos de defensa, un rinovirus puede llegar fácilmente al sitio primario de la infección: el tejido adenoideo o linfoide de la nasofaringe. En esta localización existe un linfoepitelio rico en ICAM-1, un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas y uno de los principales ligandos a los que se unen los rinovirus.[15] Aproximadamente un 90% de los rinovirus infecta a su huésped a través de la unión a este receptor. Una vez que se ha adherido a la superficie de la célula epitelial, el rinovirus penetra en ésta y, tras invadirla y replicarse en su interior, se disemina hacia otras células de la mucosa nasal y de la faringe.[16]

Una vez que se ha producido la invasión del epitelio y se ha iniciado la replicación vírica, se desencadena la reacción inflamatoria en el huésped. A las pocas horas de la infección por el rinovirus se generan respuestas inespecíficas, caracterizadas por vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, infiltración celular, y liberación de diversos mediadores. Además, se observa una mayor producción de moco por parte de las glándulas seromucosas y una irritación de los receptores nerviosos sensitivos en el subendotelio y el epitelio. El objetivo final de esta respuesta es la fagocitosis y la lisis del microorganismo invasor.

En diversos estudios se ha observado que los recuentos de neutrófilos están elevados en la mucosa y las secreciones nasales, y en sangre periférica

en los sujetos sintomáticos que presentan un resfriado común natural o bien experimental.[17] Naclerio et al. también observaron un aumento precoz pero transitorio en los recuentos de neutrófilos de los lavados nasales en las 24 horas siguientes a una inoculación de rinovirus. En su superficie, los neutrófilos expresan Fc y factores del complemento que reconocen IgG opsonizantes y factores del complemento activados (C3b, C3d), por lo que son capaces de fagocitar material antigénico de un modo eficaz. Sin embargo, aunque limitan la diseminación de los rinovirus, la liberación al espacio extracelular de sus proteínas citotóxicas (p.ej. Mieloperoxidasa [MPO], lisozima y elastasa), la generación de radicales superóxido en su superficie y la liberación de mediadores (p.ej. LTB_4) también acentúan las lesiones tisulares y la continuación de la respuesta inflamatoria. Algunos días tras el inicio de la respuesta inflamatoria, acuden monocitos que, tras cruzar el endotelio, se convierten en macrófagos tisulares. La activación de estos macrófagos por parte de componentes del complemento y de citoquinas se traduce en la fagocitosis de restos celulares, la presentación de los antígenos a los linfocitos T, y la producción de citoquinas (p.ej. la IL-1β, que activa a los linfocitos T).

Nacleiro et al. observaron que las concentraciones de quininas en el líquido de los lavados nasales de los sujetos infectados sintomáticos aumentaban diez veces en los primeros días posteriores a la infección vírica, en comparación con los valores basales,[17] y que este fenómeno correlacionaba con la intensidad de los síntomas catarrales. La bradiquinina es un conocido y potente mediador inflamatorio que provoca vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular y estimula el dolor y la secreción glandular a través de reflejos neuronales. Su administración intranasal en sujetos normales desencadena síntomas de obstrucción nasal, rinorrea y dolor de garganta, lo cual sugiere que puede participar en los síntomas típicos del resfriado común.[18] Así pues, parece que la bradiquinina es el principal mediador de los síntomas del resfriado común, mientras que otras sustancias como la histamina sólo contribuyen de un modo marginal.

Los estudios *in vitro* realizados con cultivos celulares han puesto de manifiesto que los fibroblastos y las células epiteliales respiratorias producen IL-6 e IL-8 en respuesta a la estimulación por parte del rinovirus o del VRS.[19,20] La IL-8, que pertenece a la familia X-C-X de quimioquinas, ejerce una potente acción quimiotáctica sobre los neutrófilos e induce la expresión de integrinas β_2, en concreto LAF-1 y MAC-1, por parte de estas células, que se unen al endotelio y lo atraviesan gracias a la mediación de receptores de las moléculas de adhesión. Además, la IL-8 es capaz de activar a los neutrófilos que han acudido.

La IL-6 es una citoquina pleótropa que ejerce efectos activadores y proliferativos sobre los linfocitos B y T. Además, desempeña un importante papel en la respuesta del huésped frente a los traumatismos, ya que induce la liberación

de "proteínas de fase aguda" como la proteína C reactiva. Finalmente, podría participar en los síntomas del resfriado común, ya que provoca pirexia. De hecho, en modelos de catarros por rinovirus inducidos experimentalmente se ha observado una correlación directa entre la IL-6 y la gravedad de los síntomas.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que las células epiteliales nasales infectadas por rinovirus presentan una expresión significativamente mayor de ICAM-1. El efecto directo de la infección por rinovirus sobre la expresión de ICAM-1 facilita que el agente aún se disemine más, ya que aumenta la unión celular y la entrada de otros virus. Asimismo, los rinovirus también ejercen un efecto indirecto de regulación por incremento sobre ICAM-1 porque estimulan la producción de citoquinas y amplifican la diseminación vírica. Proud et al. comunicaron que las concentraciones de IL-1β en el líquido de los lavados nasales eran mayores en sujetos infectados sintomáticos que en infectados asintomáticos y en voluntarios no infectados en el curso de un catarro experimental por rinovirus.[21] La IL-1β también aumenta la expresión de ICAM-1 en las células epiteliales.

En las secreciones nasales de sujetos sintomáticos con infecciones del tracto respiratorio superior inducidas experimentalmente se observó que las concentraciones de IFN-γ estaban aumentadas.[22] Curiosamente, en los experimentos *in vitro* se ha observado que el IFN-γ ejerce una acción antivírica adicional, ya que inhibe de forma persistente la expresión de ICAM-1 en las células epiteliales infectadas por rinovirus. De hecho, el IFN-γ ejerce diversas acciones antivíricas, ya que estimula la expresión del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC), la acumulación y activación de los macrófagos y la producción de citoquinas, y la función de los linfocitos Citolíticos Naturales (NK y la proliferación de linfocitos B específicos frente a antígenos determinados.

En los estudios sobre infecciones del tracto respiratorio superior adquiridas de un modo natural se ha confirmado que las concentraciones de IL-1β, IL-6, IL-8 e IFN-γ en los lavados nasales de los sujetos sintomáticos están elevadas en comparación con los valores basales.[23] Noah et al. también observaron elevaciones significativas de las cifras de TNF-α, que volvieron gradualmente a sus valores normales, en el líquido de los lavados nasales practicados en niños en el curso de infecciones agudas del tracto respiratorio superior.[24] Al igual que el IL-1β, el TNF-α ejerce una intensa acción proinflamatoria, ya que coestimula a los linfocitos T y B y activa a las células endoteliales para que expresen moléculas de adhesión y liberen más citoquinas. Por otro lado, es un potente activador de los neutrófilos que media en la adhesión, la quimiotaxis, y la degranulación. Asimismo, induce la filtración vascular y regula la expresión del MHC en diversas células. Finalmente, activa los macrófagos y aumenta su capacidad para liberar mediadores inflamatorios y citoquinas (p.ej. IL-6 e IL-8).

Recientemente, hemos centrado nuestra atención en el patrón que sigue a lo largo del tiempo la liberación de diversas citoquinas y quimioquinas en los lavados nasales de sujetos con una infección del tracto respiratorio superior adquirida de un modo natural.[25] En comparación con la situación basal, observamos elevaciones transitorias significativas de las cifras de IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-8, MPO, IFN-γ y MCP-1 (proteína quimiotáctica de los monocitos-1) en las secreciones nasales; todos estos compuestos volvieron a alcanzar sus concentraciones basales al cabo de tres semanas del episodio sintomático (figura 2). Se observó una intensa correlación entre las cifras de IL-8 y de MPO de los neutrófilos, un componente de los gránulos citoplasmáticos que liberan estas células cuando se activan. Esta observación demuestra que la IL-8 desempeña un papel importante en la atracción y la activación de los neutrófilos y en su subsiguiente degranulación en los cuadros catarrales provocados por rinovirus. Se ha demostrado que tanto la MPO y otras enzimas de los neutrófilos (p.ej. la elastasa) como los radicales superóxido de su superficie provocan graves lesiones tisulares. De hecho, Teran et al. observaron una relación directa entre las concentraciones de MPO y la gravedad de los síntomas del resfriado común en niños con asma inducida por virus.[26]

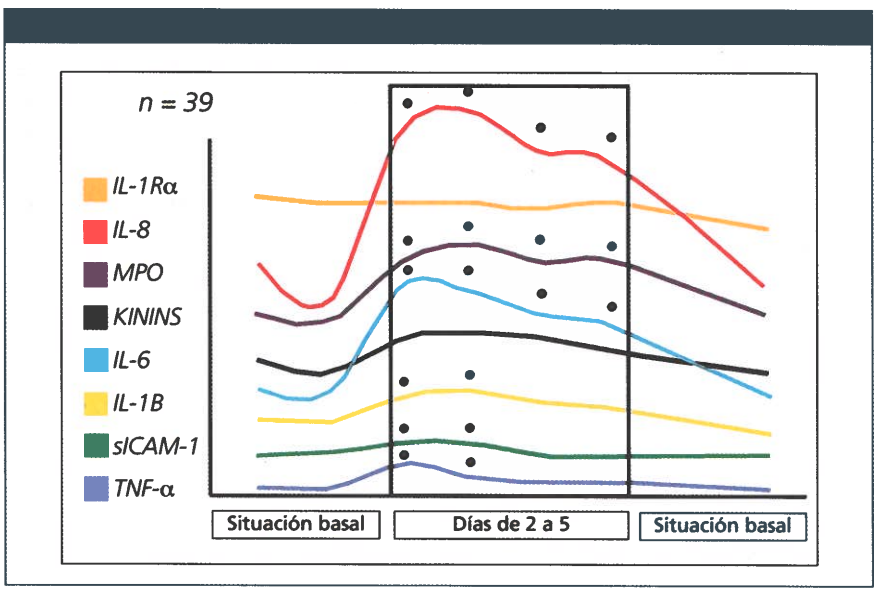


Figura 2
En la rinitis vírica, la liberación de citoquinas y de mediadores se produce principalmente en los días segundo y tercero del curso clínico (Bachert et al. 1998).

RINOSINUSITIS CRÓNICA

Recientemente, se ha determinado que la sinusitis es una reacción inflamatoria de las membranas mucosas paranasales cuya causa puede residir en una infección vírica o bacteriana (o, quizá, fúngica). Esta situación deriva hacia un deterioro de la ventilación y el drenaje de los senos en las sinusitis agudas, y hacia una obstrucción persistente del complejo ostiomeatal en las crónicas "neutrofílicas". En contraste, parece que la poliposis nasal se relaciona con mecanismos inflamatorios "eosinofílicos" como la hipersensibilidad al

ácido acetilsalicílico o el asma. Asimismo, la presencia de ciertas enfermedades subyacentes (p.ej. fibrosis quística, déficits inmunitarios o discinesia ciliar primaria) puede provocar síntomas de sinusitis. En consecuencia, la rinosinusitis crónica es un cuadro clínicamente heterogéneo. En la actualidad no se sabe si un cuadro de sinusitis aguda recurrente desemboca necesariamente en una sinusitis crónica que, a su vez, posiblemente desencadene el crecimiento de pólipos, o si estas entidades son independientes las unas de las otras (los autores del presente capítulo se decantarían por esta última posibilidad). El término "sinusitis" significa "inflamación de los senos paranasales", por lo que se podría aplicar a todos estos cuadros; no obstante, por motivos didácticos y de investigación, es preferible diferenciar entre la RSC y la poliposis nasal.

En los senos normales no se observa crecimiento bacteriano.[27] Mientras que los frotis nasales, aun si se los ha obtenido directamente del meato nasal medio, están contaminados en la mayoría de las ocasiones y, en consecuencia, no son útiles, en los cultivos del material obtenido mediante punción sinusal tanto en adultos como en niños con sinusitis aguda se observa el crecimiento predominantemente de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.[28] En las sinusitis maxilares crónicas, no obstante, predominan las infecciones por bacterias anaerobias, solas o asociadas a aerobios o a anaerobios facultativos: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* con coagulasa negativa, *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobios. Desgraciadamente, los estudios se caracterizan por una increíble variación, de modo que se ha descrito crecimiento de anaerobios desde el 0 hasta el 100% de las muestras. Sin embargo, no está claro si las infecciones bacterianas realmente participan en la fisiopatología de la sinusitis crónica o sólo se encuentran de forma secundaria en el contexto de un seno obstruido en el que está favorecido el crecimiento bacteriano local.[29] Por todo ello, y por la observación en las exploraciones mediante TC de que las celdas etmoideas anteriores y el complejo osteomeatal están obstruidos, se ha sugerido que la aparición de una sinusitis crónica es inicialmente un fenómeno en dos etapas, en el que participan procesos infecciosos y de remodelación de la mucosa además de la obstrucción.

Al igual que en las sinusitis agudas, en el líquido que se encuentra en el interior de los senos en los pacientes con RSC sometidos a una intervención quirúrgica, las células inflamatorias predominantes son los neutrófilos, aunque también se puede detectar una pequeña proporción de eosinófilos, mastocitos y basófilos. En las sinusitis crónicas, el revestimiento epitelial se caracteriza por la presencia de engrosamiento de la membrana basal, hiperplasia de las células caliciformes, edema subepitelial, e infiltrado por células mononucleares. Se ha detectado la presencia de IL-8, un potente factor quimiotáctico para los neutrófilos, en los tejidos afectados por una RSC;[30] asimismo, en un estudio en el que se utilizaron técnicas inmunohistoquímicas y de hibridación *in situ*, se observó que las concentraciones de proteína de

IL-8 estaban significativamente más elevadas en las secreciones nasales en los pacientes con sinusitis crónica que en las de los pacientes con rinitis alérgica.[31] En un estudio en el que se determinaron las concentraciones de proteína de diversas citoquinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-8 y GM-CSF) en homogeneizados de tejido sinusal, se observó que las concentraciones de IL-8 en la sinusitis aguda, y las de IL-8 e IL-3 en la RSC eran significativamente mayores en esta localización que en las muestras de control procedentes del cornete inferior.[32] La IL-3 podría estar implicada en la defensa local y en la reparación de la mucosa sinusal afectada por un proceso inflamatorio crónico, ya que estimula a diversas poblaciones celulares y participa de forma indirecta en la fibrosis y en el engrosamiento de la mucosa.

Recientemente, hemos investigado el comportamiento del TGF-β_1 en la RSC y la PN, ya que este factor desempeña un importante papel en la remodelación y la fibrosis de los tejidos y en la maduración de los linfocitos T reguladores.[33] Analizamos la expresión del TGF-β_1 mediante técnicas de ELISA, RT-PCR cuantitativa, e inmunohistoquímica en el tejido nasal de sujetos de control y de pacientes con RSC o PN. En la RSC, las concentraciones de TGF-β_1, tanto de la proteína como de su ARNm, fueron significativamente más elevadas que en la PN; además, se observó con frecuencia captación positiva de la tinción para el TGF-β_1 en la matriz extracelular, fenómeno que se relacionó con la aparición de fibrosis. En contraste, en las áreas pseudoquísticas de la PN no hubo captación positiva de la tinción para el TGF-β_1.

POLIPOSIS NASAL

Los pólipos nasales se caracterizan por su naturaleza edematosa y por presentar formaciones pseudoquísticas centrales y una acumulación subepitelial de células inflamatorias; entre estas últimas, destacan los eosinófilos EG2+ (activados) que se encuentran en abundancia en alrededor de un 80% de los pólipos.[34] En el interior de los pseudoquistes se produce una deposición de albúmina y de otras proteínas plasmáticas adyacente al infiltrado de eosinófilos. La caracterización histomorfológica del tejido de los pólipos pone de manifiesto la existencia de frecuentes lesiones epiteliales, engrosamiento de la membrana basal, y edema y, a veces, fibrosis del tejido del estroma; el número de glándulas y de vasos es reducido y prácticamente no se observan estructuras nerviosas. En el compartimiento luminal de los pólipos de pequeño tamaño (inferior a 5 mm) y formación reciente que crecían en una mucosa de aspecto normal del cornete medio en pacientes con poliposis bilateral se observaron numerosos eosinófilos EG2+ subepiteliales que formaban como una tapa por encima del área pseudoquística central.[35] Estas observaciones sugieren que la deposición central de proteínas plasmáticas está regulada por el proceso inflamatorio subepitelial, principalmente eosinofílico, que actúa como factor patogénico en la formación y el crecimiento del pólipo.

Numerosos estudios se han centrado en la atracción y la supervivencia de los eosinófilos en el tejido de los pólipos nasales, y en las citoquinas y las quimioquinas que median en estos procesos. Hoy en día, existen indicios de que la IL-5 desempeña uno de los principales papeles en la atracción, la activación, y la inhibición de la apoptosis de los eosinófilos,[36] pero puede que se forme una red de factores en la que también participen otras citoquinas relacionadas. Se observó que la IL-5, una citoquina clave para la maduración y la activación de los eosinófilos, estaba significativamente aumentada en los pólipos nasales, en comparación con los controles sanos y con otras formas de sinusitis, con independencia del estado atópico del paciente.[36,37] Entre las citoquinas relacionadas con los eosinófilos, la IL-5 es la que más correlaciona con la ECP, lo cual indica su estrecha relación con el grado de inflamación eosinofílica. Se han observado aumentos en las concentraciones de IL-5 en sujetos con asma no alérgica e hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, cuadros que se asocian a una importante eosinofilia en los tejidos; es posible que los propios eosinófilos participen en la liberación de esta citoquina, tal y como se ha documentado en estudios inmunohistoquímicos. El tratamiento *in vitro* del tejido del pólipo infiltrado por eosinófilos con Anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-IL-5, pero no con AcMo anti-IL-3 o anti-GM-CSF, provocó la apoptosis de los eosinófilos y disminuyó la eosinofilia tisular;[38] esta observación respalda el papel básico que desempeña la IL-5. El TGF-β_1, una citoquina que contrarresta la acción de la IL-5, sólo se produce en pequeñas cantidades y se une a la matriz extracelular en su forma latente e inactiva.[35] El TGF-β_1 ejerce una potente acción fibrógena, ya que estimula la formación de Matriz Extracelular (MEC) y actúa como factor quimiotáctico para los fibroblastos; sin embargo, inhibe la síntesis de IL-5 y anula el efecto de prolongación de la supervivencia que ejercen las hematopoyetinas (IL-5 y GM-CFS) sobre los eosinófilos.[39] Es posible que la presencia de TGF-β_1 en concentraciones reducidas implique también un déficit en los linfocitos T_{Reg}, que atenúan el proceso inflamatorio, ya que estas células necesitan de la señal del TGF-β para ejercer su capacidad supresora.[40] Esto podría contribuir a la cronicidad de la PN.

La IL-5 actúa sobre los eosinófilos a través de un receptor propio, compuesto por una cadena α específica para esta citoquina y una cadena β que también está presente en los receptores de la IL-3 y del GM-CFS, y se produce la transducción de la señal. Existen dos formas de la cadena α: una soluble (SOL IL-5R-α), posiblemente con acción antagonista, y una transmembranario (TM IL-5R-α), que se une a la cadena β común para formar un receptor de alta afinidad para la IL-5. El análisis de muestras de tejido nasal reveló que tanto las concentraciones de proteína de SOL IL-5R-α como las de su ARNm eran significativamente mayores en el tejido de los pólipos que en el de control, mientras que las cifras de TM IL-5R-α fueron menores en el tejido de los pólipos con eosinofilia intensa.[41] Esta situación contrasta con la que se observa en la médula ósea, tejido en el que la expresión de la TM IL-5R-α en los eosinófilos es elevada y la del componente soluble es baja; estas células esperan

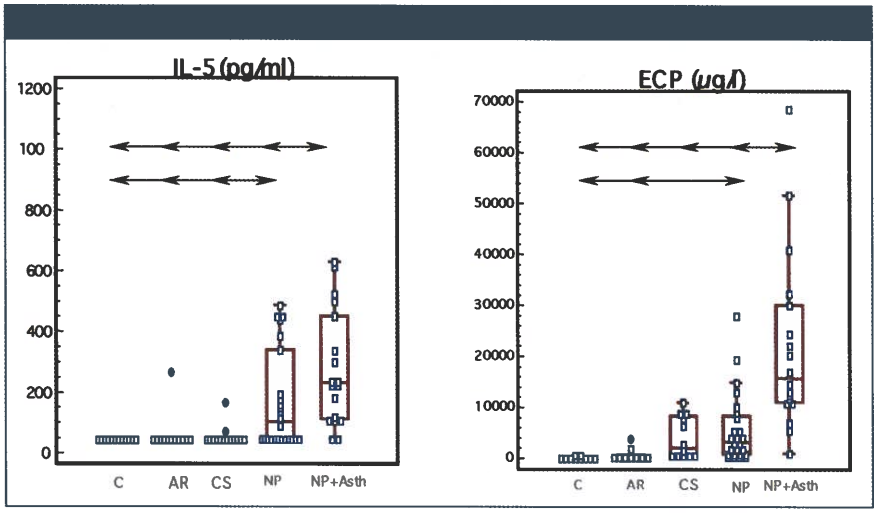


Figura 3
Concentraciones de IL-5 (pg/ml) y de ECP (µg/l) en homogeneizados de tejido nasal de sujetos de Control (C) y de pacientes con Rinitis Alérgica (RA), Sinusitis Crónica (SC), Pólipos Nasales (PN) y Pólipos Nasales más asma concomitante (PN + asma). Las flechas indican que las cifras son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

alguna señal para migrar hacia los tejidos a través del torrente sanguíneo. En la PN, los eosinófilos maduros sólo necesitan un pequeño estímulo a través del receptor de la IL-5 para no tener que experimentar la apoptosis.

La inflamación eosinofílica de los pólipos está dirigida por los linfocitos T, que se ha descrito que están activados.[42] La población de estas células está compuesta por los subtipos CD4+ y CD8+, y se puede observar un patrón de secreción de citoquinas mixto Th1 / Th2. No obstante, también pueden participar en la liberación de citoquinas otras células inflamatorias, como los macrófagos, los mastocitos o los eosinófilos, tal y como se ha observado especialmente en el caso de estos últimos, sobre los que la IL-4 y la IL-5 pueden actuar de un modo autocrino.

En estudios recientes se ha demostrado que en los pólipos nasales también se expresan cantidades elevadas de RANTES y de eotaxina, que son los factores quimiotácticos de los eosinófilos que se identifican predominantemente.[35] Según nuestros datos, la eotaxina (más que el RANTES), en cooperación con la IL-5, desempeña un papel clave en la quimiotaxis y en la activación de los eosinófilos en el tejido de los pólipos (figura 3).[35] No obstante, puede que el RANTES esté implicado en la localización de los eosinófilos cerca del epitelio. Mediante técnicas de inmunofluorescencia con tres colores,[43] se demostró que tanto el número de eosinófilos como la proporción de vasos positivos a ICAM-1 era significativamente mayor en los pólipos nasales, en comparación con la mucosa de los cornetes de los mismos pacientes. Además, el tratamiento tópico con glucocorticoides disminuye la densidad de eosinófilos a través de la inhibición de ICAM-1 y de la expresión de quimioquinas en los pólipos.[44]

La poliposis nasal, especialmente en el síndrome de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, se ha asociado a cambios en la cascada del ácido araquidónico;

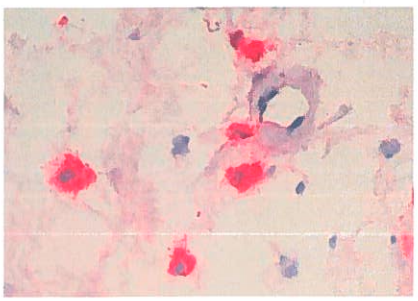


Figura 4
Poliposis nasal: apariencia típica de las formaciones pseudoquísticas (tinción con CD-68, observación a 400 aumentos). En las regiones edematosas (formaciones pseudoquísticas) se observan macrófagos que liberan metaloproteinasas de la matriz y, en consecuencia, participan activamente en la degradación de la matriz extracelular.

no obstante, aún se mantienen controversias acerca de la especificidad de estos cambios y de su relación con las reacciones inflamatorias en estas enfermedades. En consecuencia, medimos la producción de eicosanoides en pacientes con RSC, con PN asociada o no a hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, y en controles y correlacionamos los datos con la gravedad del proceso inflamatorio y con la clínica de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico.[45] En el caso de la PN, especialmente en los cuadros asociados a hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, las concentraciones del ARNm de la COX-2 y de PGE_2 fueron menores, mientras que las cifras de la Sintasa del LTC_4 (LTC_4S) y las de los Cisteinil Leucotrienos LTC_4, LTD_4 y LTE_4, aumentaron en paralelo a la gravedad de la enfermedad. Finalmente, la IL-5 y la ECP estuvieron aumentadas en ambos grupos de tejido de pólipos nasales en comparación con los controles y los pacientes con RSC, y correlacionaron directamente con las concentraciones de LTC_4, LTD_4 y LTE_4, e inversamente con las de PGE_2. Estos datos demuestran que se producen cambios en el metabolismo tisular de los eicosanoides en el curso de las RSC y las PN incluso cuando no existe hipersensibilidad clínica al ácido acetilsalicílico; estos cambios están más relacionados con la intensidad de la inflamación eosinofílica que con la sensibilidad al ácido acetilsalicílico.

Aunque se observó un aumento de la IgE total en el líquido de los pólipos, no hubo diferencias en relación con esta característica entre sujetos alérgicos y no alérgicos.[46] No obstante, se observó que la IgE total era mayor en el líquido de los pólipos que en el suero correspondiente tanto en sujetos alérgicos como no alérgicos. De hecho, las concentraciones máximas de anticuerpos de tipo IgE se observaron en los sujetos hipersensibles al ácido acetilsalicílico, en los que también estuvieron más elevadas las de IL-5, de ECP y de la lipoxina LXA_4.[47] Un grupo coreano que ha estudiado a pacientes con asma inducida por ácido acetilsalicílico ha confirmado recientemente estas observaciones.[48] Sin embargo, aún no se ha analizado de forma completa la especificidad de los anticuerpos de tipo IgE en el tejido de los pólipos. Según datos recientes, es muy probable que la elevación de las cifras de IgE total se deba a la producción local de enterotoxinas por parte de *Staphylococcus aureus*, ya que estos compuestos actúan como superantígenos e inducen la síntesis de IgE policlonales.[49]

Recientemente, se ha abordado otro aspecto relevante de este cuadro: los cambios típicos de la apariencia de la mucosa que hoy en día se engloban en el concepto de "remodelación". La PN se caracteriza por la formación de pseudoquistes, o sea, por destrucción de la matriz extracelular, y por poca fibrosis, mientras que en las RSC la mucosa sólo presenta un edema limitado, pero el grado de fibrosis es mayor. Tal y como se ha indicado arriba, en la PN existe un déficit relativo de TGF-β en comparación con la RSC; esta característica podría explicar la ausencia de fibrosis en la PN.[50] Las Metaloproteinasas de la Matriz (MMP) son una familia de endopeptidasas capaces de degradar la matriz extracelular. Así pues, las diferencias en las características histológicas entre la RSC y

la PN podrían estar relacionadas con las respectivas expresiones de las MMP y de sus Inhibidores Tisulares (MPTI). Recientemente, hemos podido observar que en la PN existe un aumento significativo de las MMP-7 y 9, pero no del MPTI-1, con lo que se obtiene un efecto destructivo tisular neto.[50] Esta situación contrasta con la de la RSC, en la que el aumento de la MMP-9 está contrarrestado por una elevación del MPTI-1. Sugerimos que esta diferencia en la regulación de las enzimas está relacionada con la remodelación tisular observada respectivamente en ambos procesos patológicos (figura 4).

ENTEROTOXINAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

En seres humanos, *Staphylococcus aureus* suele formar parte de la microflora normal de la piel, el tracto respiratorio superior (especialmente el vestíbulo nasal) y el tracto intestinal. Se sabe que la proporción de portadores permanentes de *Staphylococcus aureus* en la población asciende a aproximadamente el 25%.[51] Aparte de la coagulasa, estos microorganismos también contienen diversos antígenos celulares y sintetizan diversas toxinas con propiedades superantigénicas.[52] Se ha demostrado que las enterotoxinas modulan las enfermedades atópicas cutáneas (p.ej. dermatitis atópica) porque actúan como alergenos y como superantígenos.[53] Las Enterotoxinas de *Staphylococcus Aureus* (SAE) pueden influir en la actividad de las células efectoras tanto inmunomoduladoras como proinflamatorias y, en consecuencia, pueden desempeñar un papel importante en la patogenia de las enfermedades inflamatorias crónicas (p.ej. en las enfermedades del tracto respiratorio relacionadas con los eosinófilos).

Los superantígenos difieren en diversos aspectos de los antígenos peptídicos convencionales. Las células presentadoras de antígenos no digieren a los superantígenos en su interior para luego presentarlos en el canal de unión de antígenos peptídicos del MHC; en lugar de ello, estas moléculas se unen directamente al MHC y al Receptor de los Linfocitos T (TLR) desde el exterior. El reconocimiento de los superantígenos por parte del RLT depende casi exclusivamente de la cadena Vα del citado receptor. Por consiguiente, los linfocitos T responden con mayor frecuencia a los superantígenos que a los antígenos peptídicos convencionales, de modo que se activa hasta un 30% de las células de este tipo que se encuentran en la circulación. Como resultado, los superantígenos desencadenan una intensa respuesta primaria con activación linfocitaria policlonal.[54]

Las SAE son un grupo de proteínas pirógenas de alto peso molecular que comparten una extremadamente potente actividad estimuladora sobre los linfocitos T (CD4+, CD8+ y γ/δ+, entre otros), los linfocitos B, los macrófagos, las células presentadoras de antígenos, los eosinófilos y las células epiteliales. Se han descrito diversos superantígenos estafilocócicos; entre ellos, los más estudiados son las SAE, que comprenden las variantes "clá-

sicas" (de la A a la E) y las derivadas del grupo de genes egc (de la G a la Q), recientemente caracterizadas.[55] También pueden producir superantígenos otros gérmenes como *Staphylococcus pneumoniae*, *Mycoplasma*, o algunos virus. Recientemente, se ha publicado una revisión sobre las diferentes actividades de los superantígenos de *Staphylococcus aureus* conocidos hasta el momento.[56]

Los controles y los pacientes con RSC presentan unos bajos índices de colonización por *Staphylococcus aureus*; por contra, el microorganismo estuvo presente en un 63,6% (p <0,05 frente a la RSC) del total de los sujetos con PN, observándose índices del 66,7 y del 87,5% en los subgrupos de pacientes con asma y con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, respectivamente.[57] Más del 70% de estas cepas son capaces de producir por lo menos una enterotoxina. En el tejido de los pólipos, estas SAE desencadenan una respuesta inmunitaria caracterizada por la producción de diversas citoquinas relacionadas con los eosinófilos (p.ej. IL-5 y eotaxina) y de IgE policlonales.[49] En la actualidad, utilizamos los anticuerpos de tipo IgE específicos contra las SAE tisulares (y séricas) para detectar reacciones inmunitarias actuales o previas frente a estos compuestos.

Existen indicios de que los anticuerpos de tipo IgE del tejido de los pólipos se forman localmente. La composición en IgE específicas del tejido de los pólipos sólo se refleja parcialmente en el suero de ese mismo paciente, y es independiente de los resultados en las pruebas epicutáneas. Muchos pacientes con pólipos presentan unas cifras séricas de IgE normales, aunque las concentraciones de dicho compuesto en el tejido estén aumentadas. Gracias al uso de técnicas inmunohistoquímicas, recientemente hemos podido observar agregados de linfocitos con captación positiva de la tinción frente a SAE; estos conglomerados estaban formados por linfocitos B y T y rodeados por células plasmáticas productoras de IgE.[58] Están en curso investigaciones adicionales sobre el cambio de la producción inmunoglobulínica al tipo IgE en el tejido de los pólipos.

Es interesante que en las muestras de pólipos positivos para IgE específicas frente a SAE la inflamación eosinofílica sea significativamente más intensa que en los controles desde el punto de vista de la síntesis de IL-5, de eotaxina y de cisteinil leucotrienos, y que estos pacientes presenten asma y/o hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico con mayor frecuencia.[49] Recientemente, también se han observado pólipos con estas características en pacientes asmáticos,[59] lo cual indica que las SAE modifican de modo importante la inflamación de las vías respiratorias por lo menos localmente y pueden inducir patologías asociadas en el tracto respiratorio inferior. Las probabilidades de detectar IgE específicas frente a las SAE en el tejido de la mucosa de los pacientes con pólipos nasales fueron siete veces más elevadas (cociente de posibilidades, 7,78; IC 95%, 1,52-39,75) en las personas asmáticas que en las no asmáticas. En contraste, en los pacientes con rinosinusitis crónica y sin formación de pólipos no se

observaron aumentos en la formación de anticuerpos de tipo IgE totales o específicos en comparación con los controles, ni éstos desencadenaron una inflamación eosinofílica de intensidad comparable.

BIBLIOGRAFÍA

1. **KleinJan A, Godthelp T, van Toornenenbergen AW, Fokkens WJ.** Allergen binding to specific IgE in the nasal mucosa of allergic patients. J Allergy Clin Immunol 1997;99:515-21.
2. **Sihra BS, Kon OM, Grant JA, Kay AB.** Expression of high-affinity IgE receptors (Fc epsilon RI) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: relationship to total serum IgE concentrations. J Allergy Clin Immunol 1997;99:699-706.
3. **Walls AF, He S, Buckley MG, McEuen AR.** Roles of the mast cell and basophil in asthma. Clin Exp Allergy Rev 2001;1:68.
4. **Iwasaki M, Saito K, Takemura M et al.** TNF-alpha contributes to the development of allergic rhinitis in mice. J Allergy Clin Immunol 2003;112:134-40.
5. **Cates EC, Gajewska BU, Goncharova S et al.** Effect of GM-CSF on immune, inflammatory, and clinical responses to ragweed in a novel mouse model of mucosal sensitization. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1.076-86.
6. **Baraniuk JN.** Pathogenesis of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1997;99:S763-72.
7. **Moqbel R, Levi-Schaffer F, Kay AB.** Cytokine generation by eosinophils. J Allergy Clin Immunol 1994;94:1.183-8.
8. **Christodoulopoulos P, Cameron L, Durham S, Hamid Q.** Molecular pathology of allergic disease. II: Upper airway disease. J Allergy Clin Immunol 2000;105:211-23.
9. **Borish L.** Allergic rhinitis: Systemic inflammation and implications for management. J Allergy Clin Immunol 2003;112:1.021-31.
10. **Hanazawa T, Antuni JD, Kharitonov SA, Barnes PJ.** Intranasal administration of eotaxin increases nasal eosinophils and nitric oxide in patients with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2000;110:58-64.
11. **Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, Bagnasco M, Canonica GW.** Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. J Allergy Clin Immunol 1995;96:971-9.
12. **Taylor A, Verhagen J, Akdis CA, Akdis M.** T regulatory cells in allergy and health: a question of allergen specificity and balance. Int Arch Allergy Immunol. 2004;135:73-82.
13. **Durham SR, Ying S, Varney VA et al.** Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. J Immunol 1992; 148:2.390-4.
14. **Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszcz M, Blaser K, Akdis CA.** IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. Eur J Immunol 2003;33:1.205-14.
15. **Rossman MG, Palmenberg AC.** Conservation of the putative receptor attachment site in picornaviruses. Virol 1988;164:373-82.
16. **Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N et al.** Sites of recovery after point inoculation of the upper airway. JAMA 1986;256:1.763-67.

17. **Naclerio RM, Proud D.** Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. J Infect Dis 1988;157:133-42.
18. **Proud D, Reynolds CJ.** Nasal provocation with bradykinin induced symptoms of rhinitis and a sore throat. Am Rev Resp Dis 1.988;137:613-6.
19. **Turner RB.** Rhinovirus infection of human embryonic lung fibroblast induces the production of a chemoattractant for polymorphonuclear leucocytes. J Infect Dis 1988;157:346-50.
20. **Subauste MC, Jacoby DB, Richards SM et al.** Infection of a human respiratory epithelial cell line with rhinovirus. J Clin Invest 1.995;96:549-57.
21. **Proud D, Gwaltney JM, Hendley JO et al.** Increased Levels of Interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. J Infect Dis 1994;169:1.007-13.
22. **Linden M, Greiff L, Andersson M et al.** Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 1995;25:166-72.
23. **Röseler S, Holtappels G, Wagenmann M et al.** Elevated levels of interleukins IL-1beta, Il-6, IL-8 in naturally acquired viral rhinitis. Eur Arch Oto-Rhinolaryngol 1995;252:S61-S6.
24. **Noah TL, Henderson FW, Wortman IA et al.** Nasal cytokine production in viral acute respiratory infection of childhood. J Infect Dis 1995;171:584-2.
25. **Bachert C, van Kempen M, van Cauwenberge P.** Regulation of proinflammatory cytokines in seasonal allergic rhinitis. Int Arch Allergy Appl Immunol 1999;118:375-9.
26. **Teran LM, Johnston SL, Schroder JM et al.** Role of nasal Interleukin-8 in neutrophil recruitment and activation in children with virus-induced asthma. Am J Resp Crit Care Med 1997;115:1.362-6.
27. **Kern EB. Sinusitis.** J Allergy Clin Immunol 1984;73:25-31.
28. **Gwaltney JM.** Microbiology of sinusitis. En: Druce HM (ed): Sinusitis: Pathophysiology and treatment. New York, 1994, Marcel Dekker.
29. **Wald ER.** Chronic sinusitis in children. J Pediatr 1995;127:339-47.
30. **Takeuchi K, Yuta A, Sakakura Y.** Interleukin-8 gene expression in chronic sinusitis. Am J Otolaryngol 1995;16:98-102.
31. **Suzuki H, Takahashi Y, Wataya H et al.** Mechanism of neutrophil recruitment induced by IL-8 in chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1996;98:659-70.
32. **Rudack C, Stoll W, and Bachert C.** Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. Am J Rhinol 1998;12:383-8.
33. **Watelet JB, Claeys C, Pérez-Novo C, Gevaert P, Van Cauwenberge P, Bachert C.** Transforming growth factor beta-1 in nasal remodeling: differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. Am J Rhinol 2004;18:267-72.
34. **Mygind N, Dahl R, Bachert C.** Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. Thorax 2000;55(Suppl 2):S79-83.
35. **Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, Van Cauwenberge P.** Nasal polyposis: from cytokines to growth. Am J Rhinol 2000;14:279-90.
36. **Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C.** IL-5 is upregulated in human nasal polyp tissue. J Allergy Clin Immunol 1997;99:837-42.
37. **Lee CH, Rhee CS, Ming YG.** Cytokine gene expression in nasal polyps. Ann Otol Rhinol Laryngol 1998;107:665-70.
38. **Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K.** Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. J Immunol 1997;158:3.902-8.

39. **Alam R, Forsythe P, Stafford S, Fukuda Y.** Transforming growth factor-b abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induces their apoptosis. J Exp Med 1994;179:1.041-5.
40. **Huber S, Schramm C, Lehr HA, Mann A, Schmitt S, Becker C, Protschka M, Galle PR, Neurath MF, Blessing M.** Cutting edge: TGF-beta signaling is required for the in vivo expansion and immunosuppressive capacity of regulatory CD4+CD25+ T cells. J Immunol 2004;173:6.526-31.
41. **Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, Novo CP, Van der Heyden J, Fransen L et al.** Enhanced soluble interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis. Allergy 2003;58:371-9.
42. **Sánchez-Segura A, Brieva JA, Rodríguez C.** T lymphocytes that infiltrate nasal polyps have a specialized phenotype and produce a mixed TH1/TH2 pattern of cytokines. J Allergy Clin Immunol 1998;102:953-60.
43. **Jahnsen FL, Haraldsen G, Aanesen JP, Haye R, Brandtzaeg P.** Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps. Am J Respir Cell Mol Biol 1995;12:624-32.
44. **Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE.** Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. J Immunol 1999;163:1.545-51.
45. **Pérez-Novo C, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C.** Prostaglandin, leukotriene and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 2005, in press.
46. **Drake-Lee AB, McLaughlan P.** Clinical symptoms, free histamine and IgE in patients with nasal polyposis. Int Arch Allergy Appl Immunol 1982;69:268-71.
47. **Pérez Novo C, Kowalski M, Pattinska A, Kuna P, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Gevaert P, Johannson SGO, Bachert C.** Aspirin sensitivity and IgE antibodies to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyposis: Studies on the relationship. Int Arch Allergy Immunol 2004;133:255-60.
48. **Suh YJ, Yoon SH, Sampson AP et al.** Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. Clin Exp Allergy 2004;34:1.270-5.
49. **Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, Van Cauwenberge P.** Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2001;107:607-14.
50. **Watelet JB, Bachert C, Claeys C, van Cauwenberge P.** Matrix Metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis versus nasal polyposis. Allergy 2004;59:54-60.
51. **Farthing MJH, Jeffries DJ, Anderson J.** Infectious Diseases, Tropical Medicine and Sexually Transmitted Diseases. En: Kumar P, Clark M, eds. Clinical Medicine, 3rd edition, Baillière Tindall, London, 1994;1-105.
52. **Balaban N, Rasooly A.** Staphylococcal enterotoxins. Int J Food Microbiol 2000;61:1-10.
53. **Breuer K, Kapp A, Werfel T.** Bacterial infections and atopic dermatitis. Allergy 2001;56:1.034-41.
54. **Leung DYM.** Superantigens in Staphylococcal disease. In: Cunningham MW, Fujinami RS (eds). Effects of microbes on the immune system, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000;9-23.

55. **Jarraud S, Peyrat MA, Lim A, Tristan A, Bes M, Mougel C, Etienne J, Vandenesch F, Bonneville M, Lina G.** egc, a highly prevalent operon of enterotoxin gene, forms a putative nursery of superantigens in Staphylococcus aureus. J Immunol 2001;1.166:669-77.
56. **Bachert C , van Zele T, Gevaert P, De Schrijver L , Van Cauwenberge P.** Superantigens and nasal polyps. Current Allergy Asthma Rep 2003;3:523-31.
57. **van ZeleT, Gevaert P, Claeys G, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C.** Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 2004;114:981-3.
58. **Gevaert, P, Holtappels G, Johansson SGO, Cuvelier C, van Cauwenberge P, Bachert C.** Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyp tissue. Allergy 2005;60:71-9.
59. **Bachert C, Gevaert P, Howarth P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Johansson SGO.** IgE to Staphylococcus aureus enterotoxins in serum is related to severity of asthma. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1.131-2.

CAPÍTULO 13

Inervación nasal y mecanismos neurógenos

James N. Baraniuk, Joaquim Mullol

RESUMEN

La mucosa nasal está inervada por múltiples poblaciones de nervios sensitivos. Debido a las características biológicas de estas fibras nerviosas de tipo Aδ y C, se está revisando el modo en que los nervios trigéminos regulan la función de la mucosa. Las terminaciones periféricas de las neuronas nociceptivas amielínicas de tipo C se ramifican extensamente en la mucosa. La despolarización nerviosa induce la liberación de mucosa local de neuropéptidos, como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y, probablemente, muchos otros. En la mucosa nasal humana, este fenómeno provoca exocitosis glandular. Esta respuesta humana es muy diferente de la que se observa en las vías respiratorias de los roedores, caracterizada por filtración de líquido a través de la pared vascular. La diversidad en la inervación sugiere que estas respuestas axonales y sus efectos sobre las enfermedades de las vías respiratorias superiores podrían desempeñar múltiples papeles patogénicos.

INTRODUCCIÓN

La mucosa del tracto respiratorio superior humano es una compleja estructura diseñada para proteger las vías bajas de las lesiones provocadas por alergenos inhalados, irritantes, colonizaciones microbianas e infecciones víricas.

Este mecanismo de protección se basa en las reacciones dinámicas de los sistemas sensitivo, simpático y parasimpático del nervio trigémino. Los nervios sensitivos controlan constantemente las condiciones del microentorno de la mucosa e inician respuestas protectoras inmediatas a través de mecanismos de respuesta axonales. También participan en la transmisión del dolor y desencadenan reflejos parasimpáticos y simpáticos sistémicos. Estos reflejos integrados regulan las defensas protectoras epiteliales, vasculares, glandulares, musculares lisas e inflamatorias.[1-3] Basándose en la presencia del síntoma del dolor y del signo del dolor al tacto de los senos paranasales, se ha propuesto que los nervios desempeñan algún papel en las enfermedades sinusales.[4,5] No obstante, aún es difícil poner de manifiesto los papeles fisiopatológicos específicos que desempeñan las neuronas en las sinusitis en seres humanos.

NEUROANATOMÍA DE LOS NERVIOS TRIGÉMINOS

Las fibras Aβ mielinizadas de gran calibre transmiten el tacto fino, las sensibilidades propioceptiva y vibratoria, y otros tipos de información. En general, no constituyen una importante fuente de inervación para las superficies mucosas.[6] Las neuronas Aδ escasamente mielinizadas transmiten rápidamente al tronco cerebral información relacionada con el "primer dolor" agudo, el calor, el frío y, posiblemente, otras sensaciones. Hoy en día, se distinguen diversos subtipos de neuronas nociceptivas dentro del tipo C. Estas neuronas de conducción lenta transmiten los dolores sordos, continuos o parestésicos y urentes, el prurito y, probablemente, otras sensaciones mal definidas.

Los nervios sensitivos nasales y sinusales se originan en el ganglio del trigémino.[4] La división oftálmica avanza en dirección anterior a través del seno cavernoso y de la hendidura esfenoidea hasta llegar a la órbita, donde se divide en sus ramas lacrimal, frontal y nasociliar. La rama lacrimal también contiene fibras parasimpáticas para la inervación de las glándulas lagrimales, así como neuronas simpáticas. Las lesiones provocan lagrimeo y congestión nasal. La rama frontal, de mayor tamaño, se convierte en el nervio supraorbitario que inerva el párpado superior, la mucosa del seno frontal y la región anterior del cuero cabelludo. Esta rama puede participar en los síndromes de dolor cefálico que simulan una "sinusitis".

La división maxilar es enteramente sensitiva. Cerca del ganglio de Gasser se originan las ramas nerviosas meníngeas medias, que inervan la duramadre. Al final de su recorrido, el nervio maxilar se divide en la rama infraorbitaria, que inerva el párpado inferior, la mucosa de los senos frontal, etmoideo y esfenoideo, y la piel de la región facial lateral. La rama palatina mayor inerva el paladar duro, la parte anterior del paladar blando, la úvula y las encías. La rama alveolar superior posterior se dirige a las encías, la mucosa bucal y los molares. Esta última característica es importante, ya que la odontalgia maxilar es un síntoma diagnóstico de la presencia de una sinusitis aguda.[5]

La división mandibular sensitiva inerva la piel cefálica lateral, el oído y la región mandibular, la boca, las piezas dentarias inferiores, la articulación temporomandibular y la duramadre anterior. Las ramas motoras se dirigen a la musculatura masticatoria. Este nervio está compuesto por fibras aferentes sensitivas y eferentes motoras que pueden participar en las enfermedades temporomandibulares.

Los nervios etmoideo y nasal posterior envían ramas sensitivas que penetran en la mucosa nasal.[1-4] Estas neuronas altamente ramificadas inervan los vasos, las glándulas y el epitelio. Por este último, se extienden entre las células basales, cerca de las uniones estrechas, en forma de terminaciones nerviosas finas y no recubiertas. La mucosa de las vías respiratorias no contiene órganos sensitivos especializados como los de la piel y los tendones.

La mucosa olfatoria de la cavidad nasal superior está inervada por el I par craneal y por el nervio terminal o XIII par craneal.[7]

Conexiones centrales

Las neuronas aferentes del nervio trigémino entran en la protuberancia a través de la rama sensitiva y se dirigen caudalmente como tracto espinal del trigémino, para terminar en la porción caudal del núcleo del tracto espinal de la protuberancia inferior y en los tres segmentos cervicales superiores de la médula espinal.[4] Los impulsos nerviosos se transmiten desde las terminaciones libres epidérmicas y dérmicas hasta las láminas I y II de la sustancia gelatinosa de la médula espinal. Las neuronas aferentes liberan combinaciones de Sustancia P (SP), Neurocinina A (NKA), Péptidos Relacionados con el Gen de la Calcitonina (CGRP), Somatostatina (SOM) y, probablemente, otros neurotransmisores colocalizados. Las neuronas mecanosensibles, quimiosensibles y del prurito hacen sinapsis en diversos conjuntos de neuronas del asta dorsal. Las interneuronas secundarias que transmiten las sensaciones de prurito y de dolor se localizan en diversas vías espinotalámicas laterales de la porción caudal.[8] Estas interneuronas cruzan la línea media para entrar en el tracto trigeminotalámico y terminar en la parte medial del núcleo ventral posterior del tálamo (núcleo arqueado o semilunar). Las fibras del dolor y del prurito hacen sinapsis en distintos núcleos talámicos. El dolor intenso se percibe en el tálamo. Las retransmisiones nerviosas terciarias hacia el tercio inferior de las áreas somatoestésicas corticales parietales proporcionan una mejor localización de los estímulos dolorosos.

Los "receptores del frío" Aδ y los estímulos intensos mediados por las fibras sensitivas nociceptivas de tipo C pueden inducir cambios respiratorios. Este fenómeno es similar al reflejo de inmersión, que cursa con apnea y respuestas vasotensoras mediadas por el núcleo del tracto solitario.[9] Estas interacciones con los nervios simpáticos aferentes, los reflejos neurovegetativos y motores, y otras vías requieren investigaciones adicionales. Es posible que desempeñen algún papel en el dolor crónico, la distrofia simpática refleja, los síndromes de dolor regional complejo y otros cuadros relacionados.[10]

Otras neuronas aferentes relacionadas y con relevancia en la nasofaringe y la laringe

La parte dorsal del tracto espinal del trigémino contiene un pequeño haz de neuronas termosensitivas y nociceptivas procedentes de los nervios facial, glosofaríngeo y vago.[4] El nervio glosofaríngeo inerva el tercio posterior de la lengua, la parte superior de la faringe, las amígdalas, la trompa de Eustaquio y el oído medio. Las aferencias glosofaríngeas procedentes de los barorreceptores del seno carotídeo y de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo regulan la tensión arterial y la presión de oxígeno / función respiratoria, respectivamente. Las aferencias vagales cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios superior o inferior del nervio vago inervan la faringe inferior, la epiglotis, la laringe (nervio laríngeo recurrente), la tráquea, los bronquios principales y subsegmentarios, y el esófago. La rama vagal auricular inerva una porción del pabellón auricular, el conducto auditivo externo, la membrana timpánica, el oído medio y la trompa de Eustaquio.

Las aferencias centrales de los nervios glosofaríngeo y vago descienden por el tracto solitario de la médula y terminan en la parte más caudal de su núcleo. Desde este núcleo parten interneuronas que conectan con las neuronas motoras dorsales del nervio vago, los centros viscerales de la formación reticular y, en consecuencia, con los núcleos hipotalámicos. No se sabe cuáles son los neurotransmisores de esas interneuronas. No obstante, los receptores de la SP de la región ventrolateral de la médula regulan respuestas ventilatorias,[11] lo cual indica que las taquicininas podrían participar en la neurotransmisión.

Las fibras que transmiten datos procedentes de la parte posterior de la lengua, de la faringe y de la laringe pueden terminar en el núcleo del tracto espinal del nervio trigémino, o bien en el núcleo del tracto solitario. Éstas actúan como vías aferentes del reflejo nauseoso.[4]

Vías eferentes

Las conexiones que establecen las interneuronas aferentes de los núcleos de los tractos espinal del nervio trigémino y solitario con el núcleo ambiguo son las responsables de los reflejos del estornudo, tusígeno, nauseoso y del vómito, todos ellos básicos para proteger la integridad y la permeabilidad de las porciones nasal, faríngea y laríngea del tracto respiratorio. La división motora del nervio espinal actúa como vía eferente del reflejo nauseoso, ya que la activación de los núcleos ambiguo y del nervio hipogloso provoca la estimulación de la musculatura estriada del paladar blando, la faringe, la laringe y la parte superior del esófago.[4] Unas conexiones similares regulan la secreción glandular nasal mediada por el sistema parasimpático (núcleo salivatorio superior y nervio facial) y la función glandular y muscular lisa en la tráquea y los bronquios (núcleos motores dorsales del nervio vago).

FIBRAS NERVIOSAS Aδ

Las fibras Aδ transmiten el dolor agudo inicial ("primer dolor").[6] En la nariz de los felinos se observa un conjunto de fibras Aδ mecanorreceptivas de bajo umbral, sensibles sólo al tacto fino, y un conjunto de fibras sensitivas quimiomecánicas que establece sinapsis con neuronas que tienen un amplio margen dinámico y se encuentran en el asta dorsal de la médula espinal.[12] El nervio etmoideo anterior de los felinos contiene 6.000 fibras C, 650 Aδ y 350 Aβ.[13]

Existe un conjunto de fibras Aδ que desempeña un importante papel en la regulación continua de la respiración.[14] El frío actúa a través de un receptor que responde al L-mentol.[15] Este receptor tiene la capacidad de permitir la salida de Ca^{2+}. La aplicación de frío (~20°C) o de mentol detiene esta salida y provoca despolarización neuronal.[16] Este efecto es rápido (milisegundos), pero de corta duración (Receptor con Adaptación Rápida [RAR]), ya que así permite una regulación continua de la respiración.[17] La magnitud del estímulo "frío" debe ser proporcional al flujo de aire a través de las fosas nasales y a su efecto de secado. Cuando el flujo es rápido, que es lo que sucede en la inspiración y la espiración nasales normales, el efecto Bernoulli provoca un enfriamiento del aire. El calentamiento y la humidificación del aire se producen gracias a la evaporación del líquido que recubre el epitelio. Al evaporarse las moléculas de agua de alta energía, las de baja energía (más frías) se quedan en la fase líquida. Este sutil cambio de temperatura ya es suficiente para activar estas fibras Aδ sensibles al frío. En el tronco cerebral, éstas proporcionan información que ayuda a regular el trabajo muscular inspiratorio y la sensación de disnea. La aplicación de L-mentol disminuye la disnea, porque activa este receptor. No obstante, este efecto puede ser de corta duración, ya que los RAR se adaptan a las concentraciones estables del fármaco. Puede que para actuar sobre esta población de neuronas se necesiten nuevos fármacos o conceptos de tratamiento.

NEURONAS DE TIPO C

Tras el "primer dolor" aparece un malestar sordo o una sensación parestésica de hormigueo, de inicio retrasado, pero de mayor duración, transmitida por fibras C amielínicas ("segundo dolor").[6] Algunos de los mediadores inflamatorios que se liberan a raíz de una lesión de la mucosa o en el curso de la degranulación de los mastocitos (p.ej. histamina, bradiquinina, serotonina, K^+, H^+) pueden estimular estas neuronas sensitivas quimiosensibles y mecanotérmicas.[1-3,6,18] Es posible que la acidosis sea el estímulo fisiológico más potente. Las prostaglandinas y los peptidoleucotrienos modulan la función de los nervios sensitivos porque disminuyen su umbral de despolarización y hacen que sea más fácil su estimulación. El SO_2, el O_3, el formaldehído, la nicotina, el humo del tabaco y la capsaicina también pueden estimular estos

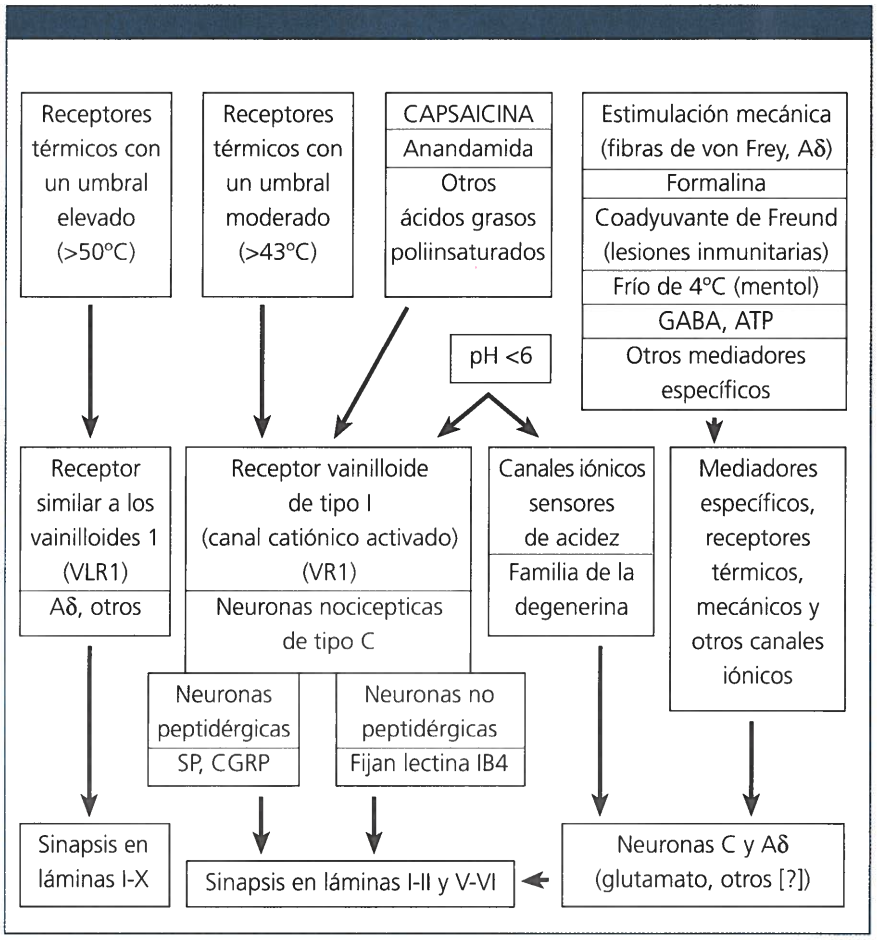


Figura 1
Estímulos nociceptivos (efectores nocivos), receptores y nervios.
Estímulos nociceptivos, receptores nociceptivos y subpoblaciones de neuronas de tipo C. La clonación del receptor de la capsaicina (VR1, TRPV1) ha abierto la caja de Pandora en relación con los estímulos múltiples, la diversidad de receptores nociceptivos y los subtipos de neuronas peptidérgicas y no peptidérgicas de tipo C y Aδ que participan en la mediación del dolor. La acidosis (H^+), la capsaicina, los metabolitos del ácido araquidónico, el calor y los estímulos mecánicos son, entre otros, importantes efectores nocivos.

nervios. El descubrimiento de una serie de receptores de la capsaicina y de compuestos capsaicinoides y de subtipos de fibras C con y sin neuropéptidos sugiere que se describirán otros receptores irritantes específicos e "inespecíficos", y sus funciones.[19-21]

La capsaicina o trans-8-metil-n-vainillil-6-nonenamida, que es la esencia picante del pimentón, despolariza una clase de nervios sensitivos de tipo C (y posiblemente algunos Aδ) nociceptivos a través de la activación de un canal de cationes no selectivo (figura 1).[22] Este canal se ha clonado y ha recibido el nombre de Receptor Vainilloide 1 (VR1).[21] También pueden actuar como agonistas endógenos del RV1 el calor moderado (>43°C), el pH <5, los metabolitos del ácido araquidónico, que son canabinoides endógenos como el agonista CB1 N-araquidonil-dopamina (NADA),[23] y otros lípidos catiónicos.

La administración de una dosis de capsaicina a ratas y cobayas provoca una entrada de Na^+ y de Ca^{2+} que despolariza las neuronas y provoca la liberación de SP, CGRP, SOM, NKA, eledoisina, prostaglandinas y acetilcolina. La capsaicina por vía intradérmica o tópica provoca respuestas eritematosas e hiperalgésicas

dependientes de la dosis.[24] Mediante técnicas de termografía se identificaron regiones puntiformes reproducibles que, probablemente, representaban arteriolas dilatadas que aportan sangre al plexo dérmico superficial en el curso de la respuesta eritematosa.[25] El tratamiento con capsaicina indujo hiperalgesia mecánica y térmica (respuesta dolorosa acentuada frente a grados inferiores de estímulos de cada modalidad). Las regiones de hiperalgesia, bien delimitadas, se correspondieron con el eritema termográfico. La administración local de analgésicos bloqueó el eritema, los cambios térmicos y la hiperalgesia. Una limitación es que se administraron 10 µl de capsaicina al 1% y esta dosis puede activar los nociceptores C y Aδ "silentes", que se ha propuesto que responden a las lesiones cutáneas.[26] El uso tópico repetido desensibiliza la respuesta de la piel frente a estímulos nocivos químicos, mecánicos y térmicos, sin afectar a las sensaciones de tacto, presión, vibración, frío o mediadas por fibras Aδ en seres humanos, cobayas y ratas. La administración local de capsaicina en seres humanos disminuyó la respuesta eritematosa frente a irritantes químicos y a la inyección intradérmica de histamina, anti-IgE y antígenos, pero no afectó a las respuestas en forma de sobreelevaciones cutáneas. La administración de dosis elevadas a ratas neonatas provocó tumefacción mitocondrial, un descenso del número de vesículas citoplasmáticas en las células pequeñas del ganglio de la raíz dorsal que contenían SP y SOM, y degeneración de diversos tipos de fibras C sensitivas que contenían neuropéptidos.[22] En contraste, en algunas sociedades crónicamente desensibilizadas a la capsaicina, se considera que la ingestión de hasta 30-60 g al día de este compuesto es una delicia culinaria.

El receptor de la capsaicina (VR1) pertenece a la superfamilia de proteínas transmembranarias hexahelicoidales, que son canales con Potencial de Receptor Transitorio (TRP). Se han identificado como mínimo 12 TRP. Se subdividen en vainilloides (TRPV) y canales canónicos (TRPC). Las proteínas se organizan en forma de estructuras heterotetraméricas y los complejos funcionales están compuestos preferentemente por TRPC3/6/7, TRPC1/4/5 y, posiblemente, TRPC1/4/5.[27] El asa entre los dominios transmembranarios 5° y 6° forma el poro iónico. Cada tetrámero tiene sus propios agonistas y antagonistas, parámetros estequiométricos e índices de capacidad del poro. Su principal función consiste en detectar estímulos específicos e inducir una entrada rápida de Ca^{2+} y otros cationes que despolariza la neurona.

La subfamilia de los vainilloides está compuesta por el TRPV1 (VR1), el TRPV2 o receptor similar a los vainilloides 1 (VRL1, altamente termosensible, fibras nerviosas Aδ), el TRPV3 (otro receptor termosensible) y el TRPV4 (osmosensible y mecanosensible).[28] La modalidad sensitiva detectada por cada proteína depende de los miembros de la subfamilia coexpresados, de otras proteínas asociadas y, posiblemente, del microentorno lipídico local de la membrana. En *Caenorhabditis elegans*, por ejemplo, el TRPV4 aislado responde a los estímulos hipotónicos. Cuando actúa en conjunción con otras proteínas que contienen una subunidad α de una proteína G específica, el TRPV4 responde a estímulos hiperosmolares y mecánicos. Existen otras proteínas que pueden

modular la termosensibilidad de la función del TRPV4. Diferentes combinaciones de estos canales catiónicos sensitivos, otros canales iónicos (p.ej. canales de protones), Receptores Acoplados a una Proteína G (GPCR) y otras proteínas receptoras podrían encargarse de las distintas sensaciones transmitidas por los nociceptores. Puede que exista plasticidad en su expresión durante los procesos inflamatorios. Este fenómeno explicaría los cambios aparentes en la sensibilidad frente a ciertos estímulos ("hiperalgesia periférica").

Las proteínas TRPV no se encuentran sólo en los nervios. El TRPV1 también se expresa en los queratinocitos.[29] Estos receptores epidérmicos podrían responder a ciertos estímulos nocivos (p.ej. capsaicina tópica o neuropéptidos inyectados intradérmicamente) con la liberación de IL-1β y de otros mediadores que, a su vez, activarían los mastocitos, las células de Langerhans y algunas poblaciones de fibras C. Los efectos tóxicos agudos de la capsaicina respaldan esta hipótesis. La exposición sufrida por los trabajadores de la industria del pimiento picante o por las víctimas de dosis altas de los "pulverizadores de pimienta" utilizados para la autodefensa puede provocar lesiones en los queratinocitos y en los fibroblastos, reacciones eritematosas extremadamente graves, edema, descamaciones análogas a las quemaduras de tercer grado e irritación de las mucosas con lagrimeo, rinorrea, tos y, en algunos casos, broncoconstricción. Estos datos indican que la inhalación de dosis elevadas de agonistas de los TRP podría ser suficiente como para provocar reacciones de toxicidad.

El etanol también estimula al receptor TRPV1. Este dato explicaría la sensación de escozor que provoca cuando se aplica en los tejidos que han sufrido abrasiones y en las superficies de las mucosas. Su ingestión puede estimular las fibras C vagales aferentes gastroesofágicas, que provocan pirosis y pueden participar en los reflejos gastroesofágicos y en la gastritis.

SUBTIPOS DE NEURONAS DE TIPO C: PRURITO, DOLOR Y SENSIBILIDAD FRENTE A ESTÍMULOS MECÁNICOS

El prurito y el dolor están mediados por poblaciones distintas de neuronas de tipo C.[30] La estimulación eléctrica de las neuronas "del prurito" genera una sensación pruriginosa que no se convierte en dolor. Los cambios en la intensidad de la estimulación (voltaje y frecuencia) tampoco ejercen ningún efecto. Se evaluó la especificidad de las neuronas del prurito y del dolor mediante la aplicación de sustancias neuroactivas a través de membranas de microdiálisis intradérmicas.[31] La capsaicina siempre provocó dolor, pero nunca prurito. La histamina siempre provocó prurito, pero raramente dolor. En global, se estableció la siguiente clasificación, según intensidades decrecientes del dolor provocado: capsaicina > acetilcolina > bradiquinina > serotonina > histamina. La clasificación según el prurito fue: histamina > PGE_2 = serotonina = acetilcolina > bradiquinina > capsaicina. La Prostaglandina E_2 (PGE_2) provocó una sensación pruriginosa moderada. La serotonina, la acetilcolina y la bradiquinina indujeron más dolor que prurito.

La microneurografía del nervio peroneo lateral humano identificó distintos patrones de modalidades sensitivas en las neuronas de tipo C.[31] Las neuronas que respondían a la estimulación mecánica (n = 89, "nociceptores polimodales") respondían débilmente a la histamina, la PGE_2 y la acetilcolina. Las neuronas mecanosensibles tuvieron umbrales eléctricos de 1 a 14 mA, mientras que los de las no mecanosensibles fueron de 34 a 82 mA. La PGE_2 y la serotonina no indujeron hiperalgesia mecánica (descenso del umbral del dolor). Estas dos poblaciones también difirieron en sus respuestas a la estimulación por el calor. Las unidades mecanosensibles tuvieron umbrales de temperatura inferiores (40,8±3,1°C; media±DE; inducción de respuestas de dolor por la temperatura) a los de las no mecanosensibles (49,0±2,8°C; $p < 0,001$). Debido a ello, se definió a esas unidades como neuronas mecanosensibles con un bajo umbral eléctrico. La iontoféresis de PGE_2 en la piel disminuyó significativamente el umbral de temperatura del subconjunto de unidades no mecanosensibles a 45,1±2,8°C ($p < 0,0001$). La PGE_2 no ejerció ningún efecto sobre los umbrales de temperatura en el subconjunto de neuronas sensitivas mecanotérmicas.

Las neuronas de tipo C no mecanosensibles se pudieron clasificar adicionalmente en dos subconjuntos. Las del subconjunto más numeroso (n = 52) respondían a la capsaicina con un intenso dolor, al igual que las mecanosensibles, mientras que sus respuestas eran débiles frente a la histamina, la PGE_2 y la acetilcolina.

Las neuronas no mecanosensibles del segundo subconjunto (n = 24) transmitían el prurito. Estos nervios respondían principalmente a la histamina y a la PGE_2, y eran menos sensibles a la serotonina, la acetilcolina, la bradiquinina y la capsaicina. Este subconjunto de fibras sensibles a la histamina presentó las velocidades de conducción nerviosa más lentas que se habían registrado hasta el momento (0,70±0,17 m/s, $p < 0,01$ en comparación con el subconjunto de neuronas no mecanosensibles que no respondían a la histamina).

Curiosamente, la capsaicina y la bradiquinina estimularon la despolarización de estas neuronas "del prurito", pero no indujeron dolor. Esta paradoja se puede explicar a través de la relación de tipo *ying-yang* entre el prurito y el dolor. El rascado, la capsaicina y la estimulación eléctrica estimulan las terminaciones nerviosas mecanosensibles que transmiten sensaciones de dolor.[32,33] El dolor se sobrepone e inhibe cualquier respuesta de prurito que también se haya inducido a través del subconjunto de fibras sensibles a la histamina. Según parece, la supresión de las sensaciones pruriginosas por parte del dolor se localiza en el asta dorsal de la médula espinal. Los efectos de los opiáceos respaldan esta afirmación, ya que disminuyen el dolor, pero provocan prurito mediado por la médula espinal.[34]

El prurito que acompaña a la analgesia inducida por los opiáceos se puede bloquear mediante la administración de naloxona y naltrexona, que son antagonistas de estos compuestos (y fármacos antipruriginosos).[35] El prurito también aumenta si se administran anestésicos locales que bloqueen las

fuentes periféricas del dolor.[36] Esta regulación cruzada del dolor y del prurito tiene que darse en el asta dorsal, ya que la transmisión de cada una de estas sensaciones depende de neuronas ascendentes secundarias distintas que se encuentran en vías espinotalámicas separadas.

En la piel y, potencialmente, en la mucosa nasal, los nervios del dolor y del prurito inducen reacciones eritematosas con distintas extensiones. El calentamiento de la epidermis inducido por láser genera eritemas de menor extensión en comparación con la histamina y con la capsaicina cuando la evaluación se lleva a cabo con grados comparables de molestia.[37] Los nervios que se activan por la acción de la histamina generan eritemas significativamente más extensos, lo cual sugiere que la inervación de amplias áreas de la piel depende de estructuras superficiales altamente ramificadas. Esto indica que existe una vinculación funcional entre el prurito y la respuesta eritematosa. Estos datos son compatibles con la observación de que estas neuronas del prurito que responden a la histamina se activan con la degranulación de los mastocitos en el curso de las reacciones alérgicas. En las reacciones anafilácticas, aumentan las concentraciones de CGRP en sangre. Este compuesto puede mediar la vasodilatación arteriolar de larga duración y la hipotensión refractaria de las reacciones anafilácticas graves.[38]

NERVIOS DE TIPO C INMUNORREACTIVOS FRENTE A LA ISOLECTINA B4

Además de las neuronas de tipo C que contienen péptidos, existe un conjunto separado de células ganglionares en las que generalmente no se expresan compuestos de este tipo. En lugar de ello, se identifican a través de la expresión de isolectina B4.[39] Esta proteína de *Griffonia simplicifolia*, que se une a la α-D-galactosa, marca la microglía del SNC, casi todos los axones gustativos periféricos y alrededor de la mitad de las células ganglionares de las raíces dorsales de diámetro reducido (neuronas de tipo C) y de los nervios simpáticos sensitivos viscerales aferentes y posganglionares eferentes. La observación de que en la mayoría de las células ganglionares de la raíz dorsal positivas a la isolectina B4 se expresa la subunidad receptora P2X3 de la familia P2X de canales iónicos controlados por ATP sugiere que éstas desempeñan una función sensitiva. Este receptor responde a las purinas liberadas por las células que mueren cuando existe lesión tisular.[40] Los neurotransmisores pueden ser aminoácidos excitadores, aunque existe un cierto solapamiento con nervios peptidérgicos en algunos sistemas ganglionares de las raíces dorsales. No obstante, con la inflamación periférica y las lesiones nerviosas, algunas de las células peptidérgicas pueden activarse transitoriamente y expresar temporalmente sustancia P y otros neuropéptidos, lo cual indica la plasticidad de la que están dotadas.[41] El factor neurotrófico derivado de células gliales es un factor de supervivencia para las neuronas de ratón positivas a la isolectina B4, pero no para las positivas al VR1.[42] Se prevé que los nervios nociceptivos de este subconjunto ejercerán efectos sensitivos y reguladores sobre la fisiología nasal aún desconocidos.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LOS NERVIOS NOCICEPTIVOS

La despolarización de los nervios nociceptivos está regulada por diversos grupos de receptores. Los autorreceptores excitadores provocan despolarización. Los agonistas como la histamina, la bradiquinina y la acetilcolina probablemente actúan a través de Receptores con siete dominios transmembranarios Acoplados a una Proteína G (GPCR). Se puede inducir la liberación de otros agentes despolarizadores a través de la degranulación de los mastocitos (histamina), las plaquetas (serotonina), los queratinocitos (IL-1β) o las células de Merkel; la separación proteolítica de fragmentos de proteínas plasmáticas, como en el caso de la bradiquinina (generada a partir del cininógeno) o las anafilotoxinas C3a y C5a; y las lesiones o la hipoxia celular (H^+, K^+, ATP, PGE_2 y otros metabolitos del ácido araquidónico). Estos GPCR despolarizadores excitadores actúan de forma coordinada con los canales catiónicos TPR previamente descritos y con otros sistemas sensores aún poco conocidos. Entre los autorreceptores inhibidores, se cuentan los Y2 del NPY, $GABA_B$, 5-HT3, histaminérgicos H3, opiáceos μ y adrenérgicos α_2C2 y β2.[43,44] La activación de estos receptores hiperpolariza las neuronas, de modo que se necesitan estímulos más intensos para que se produzca la despolarización y se genere dolor.

Las prostaglandinas y los leucotrienos, especialmente el LTB_4, reducen la polarización y, en consecuencia, facilitan que otros estímulos despolaricen completamente y activen las neuronas. La activación de los terminales periféricos de las neuronas nociceptivas por parte de la IL-1, la IL-6, la IL-8, el TNF-α y el Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) también puede fomentar la hiperalgesia (mayor dolor con estímulos de baja intensidad).[6] Se ha propuesto que las neuronas del prurito ejercen efectos similares, pero aún no se han estudiado en profundidad.

RESPUESTAS AXONALES DE LOS NERVIOS NOCICEPTIVOS

La despolarización de los terminales nerviosos nociceptivos periféricos de tipo C se transmite en forma de onda a lo largo de todo el axón central y de sus numerosas ramificaciones. En las ramificaciones que se dirigen a las glándulas y a los vasos sanguíneos, la despolarización nerviosa hace que las dilataciones neurosecretoras (varicosidades) liberen combinaciones de neuropéptidos. Estos cambios reciben el nombre de respuesta axonal. Probablemente, esta respuesta está mediada por la SP, la NKA, el CGRP, el Péptido Liberador de Gastrina (GRP) y, quizás, otros neuropéptidos aún no identificados (tabla 1). Las varicosidades están engarzadas a lo largo del nervio sensitivo periférico como cuentas en un collar. Las vesículas contienen y liberan la misma combinación de neuropéptidos en todas las varicosidades centrales y periféricas de una neurona (principio de Dale).[45] En las fibras C nociceptivas, la inflamación actúa como inductora de los péptidos, que muestran "plasticidad" en su expresión.[41]

Tabla 1. Neurotransmisores y receptores presentes en las vías respiratorias

PÉPTIDOS	RECEPTORES	FUNCIONES
NEUROTRANSMISORES Y RECEPTORES SENSITIVOS DEL TRIGÉMINO		
Taquicininas	**Neurocininas**	
• Sustancia P (SP)	NK1	Secreción de moco, dilatación arterial, permeabilidad vascular, infiltración leucocitaria
• Neurocinina A (NKA)	NK2	Broncoconstricción
• Neuropéptido K		
• Neurocinina B (NKB)	NK3	Autorreceptores inhibidores
Péptidos relacionados con el gen de la calcitonina	CGRP-R1, CGRP-R2	Vasodilatación
CGRPα, CGRPβ	Amilina, adrenomedulina	
Familia de la bombesina		
• Péptido Liberador de Gastrina (GRP)	BB2-R (GRP-R)	Secreción glandular, proliferación celular
• Neuromedina B	BB1-R (NMB-R)	
Otros (?)		
NEUROTRANSMISORES Y RECEPTORES PARASIMPÁTICOS POSGANGLIONARES		
Cuerpos celulares de gran diámetro	Muscarínicos M1, M2, M3, M4,	Autorreceptores inhibidores
Acetilcolina	M5, otros (?)	Secreción glandular, broncoconstricción
Cuerpos celulares de pequeño diámetro		Vasodilatación, contracción de la
Polipéptido Intestinal Vasoactivo (VIP)	VIP1-R, VIP2-R	musculatura lisa, secreción glandular
Péptidos similares al VIP		
PACAP, PACAP-27* - PHM* - PHI* - PHV* - helodermina	VIP1-R, VIP2-R, PACAP	
Sintasa del Óxido Nítrico (NO) neuronal	Guanililciclasa	Vasodilatación, mediación común final en la exocitosis (?)
NEUROTRANSMISORES Y RECEPTORES SIMPÁTICOS POSGANGLIONARES		
Noradrenalina (NA)	α1A (1a/1c), α_1B, α_1D (1a/d)	Vasoconstricción
	α_2A (α_2C10), α_2B (α_2C2), α_2C (α_2C4)	Vasoconstricción, autorreceptores inhibidores
	β_1	Ionotropismo y cronotropismo cardiacos
	β_2	Broncodilatación, autorreceptores inhibidores
	β_3	Regulación del tejido adiposo (?)
Neuropéptido tirosínico (Y) (NPY)	Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, Y6, otros (?)	Vasoconstricción de larga duración Y2-autorreceptores inhibidores
OTROS NEUROPÉPTIDOS		
Receptores y péptidos opiáceos		
• Encefalinas (ENK)	Receptor opiáceo 1, OP1, receptor δ	Agonistas de los autorreceptores
• Dinorfina (DIN)	Receptor opiáceo 2, receptor κ	inhibidores
• β endorfina	Receptor opiáceo 3, OP3, receptor μ	
• Nociceptina	ORL1	
Octapéptido de la colecistocinina (CCK-8)	CCK-B	
Somatostatina (SRIF-14, SRIF-28)	sst1-sst5	Las funciones están mal definidas
Galanina (GAL)	GalR1, GalR2, GalR3	
Péptido natriurético auricular (ANP)		
Neurotensina (NT)	NT1, NT2	
NEUROTRANSMISORES Y RECEPTORES PARASIMPÁTICOS POSGANGLIONARES		
Endotelinas:		
$ET_1 = ET_2 > ET_3$	ET_A	Vasoconstricción, contracción de las células
$ET_1 = ET_2 = ET_3$	ET_B	mioepiteliales glandulares
Bradiquinina (BC)	B1	
Calidina (lisil-BC)	B2	Vasodilatación, estimulación de los nervios nociceptivos
Fragmentos del complemento C3a y C5a	C3a-R, C5a-R	Anafilotoxinas
Virocinina	NK1	Péptido procedente de la proteína de "fusión" del VRS

*Péptido activador de la adenilciclasa hipofisaria (PACAP, PACAP-27).
*Péptido con histidina en el extremo N-terminal y metionina en el C-terminal (PHM).
*Péptido con histidina en el extremo N-terminal e isoleucina en el C-terminal (PHI).
*Péptido con histidina en el extremo N-terminal y valina en el C-terminal (PHV).

El mecanismo de respuesta axonal libera péptidos que inmediatamente amplifican las reacciones locales a la lesión. Son ejemplos de ello la sobreelevación cutánea y la reacción eritematosa.[46] En el tracto respiratorio, las respuestas axonales pueden iniciar y amplificar respuestas mucosas locales de vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular,[47] exocitosis glandular y facilitación de la adhesión leucocitaria.[1-3,46] La SP posiblemente desempeña un papel central. Los sitios donde se une la ^{125}I-SP están ampliamente distribuidos (tabla 2) y la SP ejerce numerosos efectos proinflamatorios en modelos *in vivo* e *in vitro* (tabla 1).[1-3] Es probable que el CGRP sea responsable de una vasodilatación prolongada y contribuya al llenado de los sinusoides venosos.[48] La transmisión central de los impulsos nerviosos nociceptivos hacia el tronco cerebral y estructuras superiores conduce a la percepción de las sensaciones de prurito, ardor y congestión, y a la iniciación de reflejos centrales importantes, como los del estornudo, tusígeno y secretores parasimpáticos.[1] La duración de las respuestas dolorosas normalmente está estrechamente regulada en la médula espinal dorsal. No obstante, una estimulación dolorosa excesiva altera estos circuitos reguladores, en el sentido de que las sensaciones de tacto fino mediadas por fibras Aβ pasan a ser dolorosas. Esta hiperalgesia es el mecanismo que explica el signo clínico del dolor al tacto.[49]

Tabla 2. Sitios de unión de radioligandos para diversos mediadores en la mucosa nasal de los seres humanos

	Sensitivos				Parasimpáticos				Simpáticos			Inflamatorios		
	SP	NKA	CGRP	GRP	VIP	M1	M2	M3	α§	β‡	NPY	BK	Hist	ET1
Epitelio	+	0	0	++	+	+	0	+*	+	+	0	0	0	0
Células serosas	+	0	0	++	+	+	0	+	+	+	0	0	0	0**
Células mucosas	+	0	0	++	+	+	0	+	+	+	0	0	0	0**
Vasos														
Resistencia (arterias, AAV)	+	+	++	0	+	+	0	+	+	±	++	++	+	+
Capacitancia (sinusoides venosos)	+	0	±	0	0	+	0	+	+	±	0	0	+	+
Permeabilidad (vénulas poscapilares)	+	0	±	0	0	+	0	+	+	±	0	0	+	±

§ En toda la mucosa nasal se expresan múltiples subtipos de receptores α, aunque los α_2C2 se localizan preferentemente en anastomosis arteriovenosas y sinusoides venosos, donde la vasoconstricción influiría sobre todo en la permeabilidad nasal.

‡ No se pudo detectar ARNm del receptor β_2 en la mucosa nasal normal, pero se pudo inducir su producción en estas localizaciones *in vitro* mediante la administración de glucocorticoides.

? No descrito.

0 No presente.

± Unión débil, lo cual sugiere una baja densidad de sitios de unión.

\+ Sitios de unión presentes.

++ Unión densa, lo cual sugiere una densidad elevada de sitios de unión.

* Resultados de la autorradiografía de los M3 confirmados por hibridación *in situ* de su ARNm.

** Los sitios de unión de las células mioepiteliales están presentes.

Respuestas axonales en roedores

La filtración de líquido a través de la pared vascular es el devastador resultado de la estimulación de los nervios nociceptivos en las mucosas nasal, bronquial y vesical del ratón y de la rata. También se observa contracción de la musculatura lisa.[47] La secreción glandular es mínima, bien porque esos tejidos (p.ej. bronquial) disponen de pocas glándulas, bien porque no se la ha medido. La tráquea del hurón, que tiene abundantes glándulas, constituye una notable excepción. Los antagonistas de las taquicininas bloquean estas respuestas de un modo eficaz. Los estudios han demostrado que los reflejos neurógenos de estas especies son potentes mecanismos de defensa.

Respuestas axonales en mucosa nasal porcina

La estimulación con capsaicina de las respuestas axonales de los nervios nociceptivos en la mucosa nasal porcina *in vivo* aumentó modestamente el flujo sanguíneo superficial en dicha localización.[50] Tras la administración de atropina más un bloqueador ganglionar, la misma dosis de capsaicina no desencadenó ninguna respuesta, lo cual indica que el flujo sanguíneo nasal estaba regulado por reflejos parasimpáticos. Se requirió una dosis de capsaicina diez veces superior para que se produjera un aumento ínfimo en el flujo sanguíneo superficial. En consecuencia, la respuesta axonal en la mucosa nasal porcina sólo suscitó un aumento mínimo del flujo sanguíneo superficial.

Modelo de respuestas axonales en seres humanos

La aplicación de suero hipertónico en la mucosa nasal de seres humanos indujo sensaciones de "primer" y "segundo" dolor, obstrucción y rinorrea.[51] El "primer dolor" se notó durante unos pocos segundos. El "segundo dolor" apareció más lentamente, pero se prolongó tanto como la sensación parestésica o el malestar sordo característicos del "dolor crónico". Hubo una liberación de sustancia P dependiente de la dosis. Aumentó la exocitosis en las células serosas y mucosas de las glándulas de la submucosa (figura 2). Cabe destacar que en estas glándulas se detectó ARNm del receptor NK1 que responde preferentemente a la sustancia P, lo cual sugiere que su secreción se produjo como consecuencia de la liberación de SP por parte de los nervios nociceptivos. Hubo también un pequeño componente reflejo parasimpático (<30% de la respuesta secretora glandular), pero sólo cuando se administró la dosis máxima de suero hipertónico.

En extremo contraste con todos los datos obtenidos en modelos de roedores,[47] esta respuesta neurógena no indujo cambios de ningún tipo en la permeabilidad vascular.[51] En la piel se obtienen resultados similares, ya que el CGRP y la SP provocan respuestas eritematosas, pero no sobreelevación cutánea ni degranulación de los mastocitos. Además, no aparece vasodilatación detectable mediante técnicas de rinometría acústica, que miden el volumen de aire en la cavidad nasal. Si hubiera vasodilatación, el volumen aéreo debería disminuir en una proporción equivalente al flujo sanguíneo o a la extravasación plasmática (edema) provocada. Esta ausencia de un com-

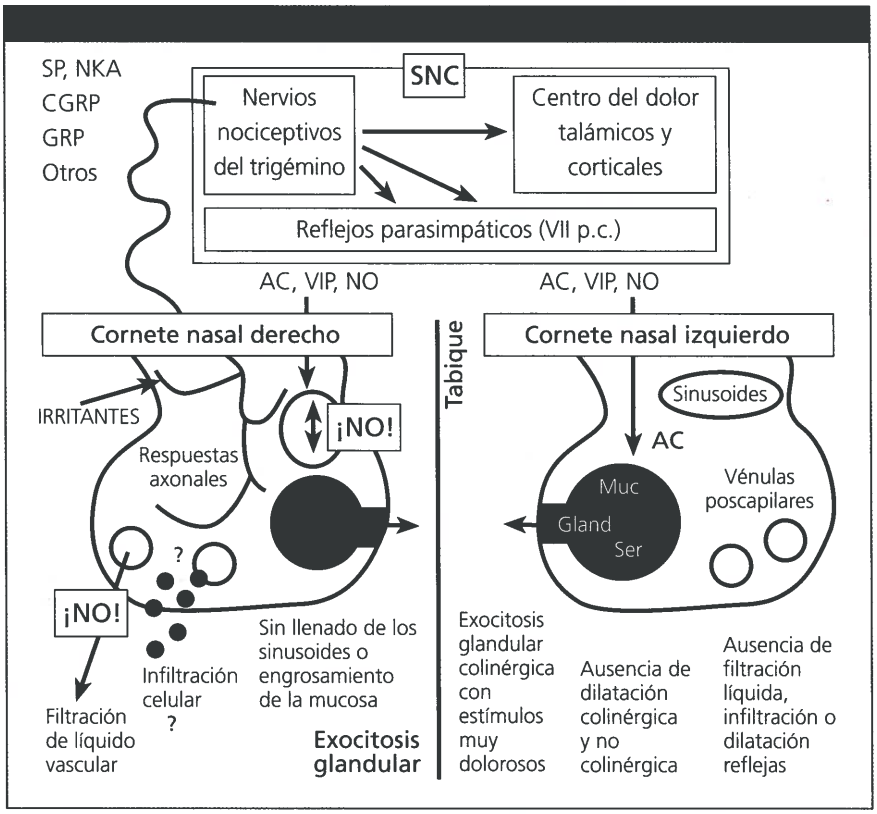


Figura 2
Respuestas axonales de los nervios nociceptivos inducidas por irritantes en la mucosa nasal normal en seres humanos.
La provocación unilateral con un irritante como el suero hipertónico provoca respuestas axonales que inducen secreción glandular sin ejercer efectos vasculares.
Los estímulos extremadamente dolorosos inducen secreción glandular contralateral parasimpática. Los nervios nociceptivos activan otros sistemas del SNC relacionados con el dolor que desencadenan reflejos sistémicos adicionales. El dolor extremo puede desencadenar reflejos colinérgicos contralaterales que induzcan exocitosis glandular. Ha sido difícil documentar los reflejos vasculares en seres humanos normales, aunque puede que sean más intensos en los pacientes con rinitis alérgica que no reciben tratamiento.

ponente vascular en la respuesta axonal de los nervios nociceptivos en sujetos normales es una herejía que planea sobre el dogma, derivado de los estudios con roedores, de que la permeabilidad[47] es básica en la inflamación neurógena. Es posible que los seres humanos[51] no sean un buen modelo de enfermedades en roedores.[47]

Humo del tabaco

En la respuesta al humo del tabaco pueden estar implicados componentes neurológicos. El aumento de la agresión oxidativa se asocia a unos mayores índices de inflamación neurógena, infiltración por células inflamatorias y producción de cisteinil leucotrienos. Bascom et al. han identificado a sujetos que, tras inhalar humo de tabaco "ambiental" procedente de la corriente secundaria, presentan sensaciones de irritación extrema y de congestión en las fosas nasales. La exposición al humo del tabaco aumenta la resistencia nasal al flujo aéreo.[52] Este efecto no se observó en un grupo de control no sensible. Curiosamente, los pacientes sensibles al humo del tabaco también respondieron con mayor intensidad a la SP, con lo que aumentó significativamente la obstrucción al flujo aéreo nasal. La permeabilidad vascular no fue responsable del descenso del flujo aéreo. La exposición crónica al humo del tabaco también aumenta la sensibilidad a la capsaicina.

Infecciones víricas

Las infecciones víricas desencadenan reacciones inflamatorias neurógenas en las vías respiratorias intra y extratorácicas. King et al. observaron que las concentraciones del ARNm que codifica el receptor NK1 (receptor de la SP) eran cuatro veces mayores en ratas infectadas por el Virus Sincitial Respiratorio (VRS). Asimismo, el ARNm del receptor VIPR1 estaba elevado en un menor grado (40%). Estos datos sugieren que el VRS provoca un desequilibrio entre la SP y el VIP, porque favorece el componente proinflamatorio que es la SP. Tanto los anticuerpos dirigidos contra el VRS como los dirigidos contra el F(ab)2 de la SP disminuyen la inflamación neurógena.[1]

La virocinina es un péptido que se obtiene al fragmentar una proteína del VRS bovino.[53] Este compuesto, recientemente descubierto, puede actuar como antagonista de los receptores de las taquicininas y emular los efectos de la SP.[54] Esta actividad puede constituir un factor de virulencia que influya en la patogenia de la enfermedad por VRS, un mecanismo a través del cual el virus evada las defensas del huésped, o un modo de potenciar la diseminación vírica a través de un aumento de los aerosoles de moco cargados de virus que con la tos se expulsan al entorno, donde pueden infectar a otros animales.

Endopeptidasa Neutra (NEP)

La NEP[55] está presente en las superficies de prácticamente todas las células que responden a los neuropéptidos. Limita la duración de la acción de los neuropéptidos en esas localizaciones. La inactivación de la NEP por parte de las sustancias químicas del humo del tabaco o por otros mecanismos puede tener como resultado que los neuropéptidos ejerzan sus efectos inflamatorios de un modo prolongado y sin oposición, y contribuir a la hiperreactividad del tracto respiratorio.

NERVIOS PARASIMPÁTICOS

Las conexiones parasimpáticas eferentes de la cavidad nasal, los senos etmoideos y la parte anterior de la nasofaringe proceden de fibras motoras preganglionares del VII par craneal, que se originan en el núcleo salivador superior y hacen sinapsis en el ganglio pterigopalatino.[4] Los ganglios parasimpáticos laríngeos y traqueobronquiales están inervados por fibras vagales eferentes que se originan en el núcleo motor dorsal. Los núcleos parasimpáticos del tronco cerebral pueden regular de un modo independiente las respuestas aferentes nasales, laríngeas y traqueobronquiales frente a los estímulos irritantes en cada localización del tracto respiratorio. Esta característica contrasta con el hecho de que la respuesta sistémica parasimpática es generalizada y de "todo o nada".

Las fibras posganglionares inervan las glándulas y algunos vasos de la mucosa nasal, faríngea, laríngea y traqueobronquial. Además, un conjunto de

neuronas motoras accesorias glosofaríngeas, vagales y espinales inervan la musculatura estriada faríngea, laríngea y esofágica superior, y participan en el reflejo nauseoso, que protege al tracto laringonasal y elimina las obstrucciones de este sitio de paso crítico.

Los nervios parasimpáticos preganglionares liberan acetilcolina y, posiblemente, otros neurotransmisores que actúan sobre los receptores nicotínicos (que son canales iónicos) situados en las neuronas posganglionares de las paredes del tracto respiratorio. Las neuronas posganglionares pueden actuar como "filtros" eléctricos que integran las corrientes estimuladoras e inhibidoras antes de que se desencadene su despolarización.

Receptores muscarínicos

La liberación de la acetilcolina la realizan las células ganglionares de gran diámetro (tabla 1). Se han clonado por lo menos cinco genes del receptor muscarínico (m1 a m5).[56] El receptor M3 es el subtipo funcional que predomina en las células glandulares y musculares lisas de la mucosa nasal y bronquial de los seres humanos.[57,58] Es probable que los reflejos parasimpáticos y la estimulación por parte de los nervios sensitivos contribuyan a las rinitis alérgica, vasomotora e infecciosa (resfriado común), a las bronquitis crónica e infecciosa, y al asma.

Neuronas parasimpáticas de pequeño diámetro con VIP/NOS

Unas células de menor diámetro contienen combinaciones de Polipéptido Intestinal Vasoactivo (VIP), Polipéptido con Histidina en el extremo N-terminal y Metionina en el C-terminal (PHM), originalmente descrito como PHI en los tejidos porcinos, péptido activador de la adenilciclasa hipofisaria (PACAP) y óxido nítrico neuronal. El VIP y el PHM están codificados por un único gen, lo cual explica su colocalización. Ambos ejercen efectos vasodilatadores, broncodilatadores y secretomotores similares, aunque el VIP es sistemáticamente más potente.[59]

En los ganglios peribronquiales de pequeño diámetro de los seres humanos y los hurones, la sintasa del óxido nítrico y el VIP tienen localizaciones paralelas, lo cual sugiere que estas neuronas desempeñan un papel vasodilatador.[60] La primera acción que se conoció del óxido nítrico fue la relajación de la musculatura lisa arteriolar. También se han investigado sus funciones como agente bacteriostático, como neurotransmisor y como mediador proinflamatorio. Además, el óxido nítrico aumenta la frecuencia del batido ciliar. El óxido nítrico aumenta en la rinitis alérgica, las infecciones de las vías respiratorias y las exacerbaciones asmáticas, pero disminuye en la sinusitis y está casi ausente en el síndrome de Kartagener.

Las combinaciones de neurotransmisores presentes en las neuronas parasimpáticas posganglionares dependen de la estructura inervada y de la supuesta función del nervio. Las neuronas pterigopalatinas de cobaya que inervan

las glándulas y los folículos pilosos faciales están inervadas por neuronas que contienen VIP, NPY, encefalina y sustancia P, lo cual indica que estos nervios liberan combinaciones de neurotransmisores "hechas a medida", según las funciones requeridas y la estructura inervada y, en consecuencia, tienen un elevado grado de especificidad en relación con sus dianas.[61]

NERVIOS SIMPÁTICOS

Los reflejos simpáticos se han estudiado poco, aunque probablemente desempeñan un papel crucial en la normal homeostasis de la mucosa nasal y en las respuestas al ejercicio y a otras agresiones que requieren que las fosas nasales y el tracto bronquial sean permeables.[1-3] Las fibras nerviosas simpáticas preganglionares se originan en la columna de células del núcleo intermediolateral de los segmentos torácicos de la médula espinal.[4] Las que están destinadas a regular funciones vasculares respiratorias en la cabeza hacen sinapsis con células posganglionares en el ganglio cervical superior, y las que controlan funciones torácicas hacen sinapsis predominantemente en los ganglios cervicales superior, medio e inferior, y en la parte superior del ganglio de la raíz D_5. Los reflejos simpáticos inducen vasoconstricción en la mucosa respiratoria y pueden estimular una cierta secreción glandular en la tráquea y los bronquios.

Los nervios simpáticos contienen Noradrenalina (NA) o bien NA más neuropéptido Y (NPY) (tabla 1).[62] Ambos compuestos son potentes vasoconstrictores. Los agonistas de los receptores adrenérgicos $\alpha 1$ y $\alpha 2$ son los populares "descongestivos nasales", que *in vivo* provocan vasoconstricción en los sinusoides venosos y, en consecuencia, disminuyen de un modo eficaz el grosor de la mucosa. Por contra, los agonistas adrenérgicos $\beta 2$ actúan como broncodilatadores. Se han clonado seis tipos de receptores α: $\alpha_1 A$, $\alpha_1 B$, $\alpha_1 C$, $\alpha_2 C10$, $\alpha_2 C2$ y $\alpha_2 C4$. Los receptores α_2 se denominan por el número del cromosoma. El NPY reduce de un modo más eficaz que la oximetazolina los síntomas de obstrucción nasal, la resistencia nasal al flujo aéreo y el peso de las secreciones mucosas tras una prueba de provocación con alergenos nasales.[63] Ninguno de los dos fármacos modifica el prurito local o los estornudos. El NPY también puede disminuir el batido ciliar inducido por el sistema colinérgico, ya que actúa como agonista de los autorreceptores inhibidores de estos nervios. El NPY y el VIP pueden tener localizaciones paralelas en algunos cuerpos celulares de los ganglios cervical superior y pterigopalatino.

Las fibras nerviosas simpáticas también participan en los síndromes de dolor crónico.[4] Las neuronas sensitivas y motoras somáticas viajan conjuntamente en los mismos haces. Las aferencias simpáticas discurren por los nervios simpáticos, pero sus cuerpos celulares se encuentran en los ganglios de las raíces dorsales o del trigémino. En la médula espinal estimulan un grupo de in-

terneuronas mediales que, a su vez, excitan las células del asta lateral de los nervios simpáticos aferentes y pueden promover la transmisión de sus sensaciones, así como activar las células eferentes simpáticas y somáticas del asta anterior. La alteración de este complejo sistema puede provocar síndromes de dolor simpático crónico o distrofias.

DISFUNCIÓN NERVIOSA NASAL Y SINUSAL

El aumento de la sensibilidad de las neuronas nociceptivas frente a la presencia de irritantes en las vías respiratorias (p.ej. SO_2, entorno hipertónico que acompaña a la hiperventilación o a la respiración de aire frío) y la mayor participación de reflejos nerviosos parasimpáticos pueden influir en los síntomas de la rinitis, la sinusitis y el asma inducida por el ejercicio.[64] Las citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-11 y TGF-α) pueden inducir hiperalgesia.[6] Estos compuestos pueden actuar a través de una vía final común mediada por la inducción del factor de crecimiento nervioso de los fibroblastos, los queratinocitos y las células de Schwann, que puede aumentar la sensibilidad de los nervios a los factores irritantes inhalados.

En la rinitis alérgica, los efectos más significativos de la activación de las neuronas nociceptivas son los reflejos integrados, como los estornudos, el saludo alérgico y los reflejos parasimpáticos bilaterales que inducen la exocitosis glandular mediada por receptores colinérgicos muscarínicos M_3.[1] Los reflejos parasimpáticos no colinérgicos pueden inducir vasodilatación a través de la liberación de VIP y de Óxido Nítrico (NO). Se ha sugerido que los reflejos parasimpáticos pueden estimular la sintasa de la PGD_2 neuronal y la liberación de PGD_2 por parte de los mastocitos tras la exposición unilateral a un alergeno.[65] Estos datos requieren una confirmación independiente.

Las respuestas axonales de los nervios sensitivos en las vías respiratorias de los seres humanos aún son un tema controvertido. Los neuropéptidos sensitivos pueden fomentar la inflamación tisular. La SP induce aumentos de los marcadores de la adhesión de las células endoteliales cutáneas (E-selectina, V-CAM),[46] que permiten que los leucocitos circulantes se adhieran a la pared de las vénulas poscapilares. En presencia de factores quimiotácticos adicionales, estos leucocitos penetran en el tejido. Este fenómeno tiene una gran importancia en la generación de la respuesta tardía.

Las concentraciones de SP son mayores en el líquido de lavado nasal tras una provocación con alergenos[66] y en el líquido de lavado broncoalveolar en el asma.[67] La SP correlaciona con las concentraciones de eosinófilos en el líquido de lavado broncoalveolar. Sin embargo, en los sujetos con bronquitis crónica, se observan cifras significativamente superiores de SP, pero no eosinofilia.[67] La SP actúa como secretagogo *in vitro* y los receptores NK1 que responden preferentemente a la SP están presentes en las glándulas de la submucosa.[51]

La aplicación de SP en la mucosa nasal humana *in vitro* puede aumentar la expresión de las citoquinas. En tejidos de sujetos no alérgicos, la administración de SP aumenta la expresión del ARNm de IL-1 e IL-6,[68] pero en los de sujetos con rinitis alérgica aumenta la producción de IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α e interferón-γ, lo cual indica que los sujetos alérgicos responden más a la SP cuando su liberación se produce en el curso de las reacciones alérgicas *in vivo*. No se han estudiado grupos de sujetos con rinitis no alérgica.

Hiperreactividad nasal

En las fosas nasales inflamadas aumenta la obstrucción y la rinorrea tras la aplicación de estimulantes "inespecíficos" como la bradiquinina, la endotelina y la metacolina.[69-72] La metacolina induce la secreción glandular tanto en sujetos normales como en pacientes con rinitis atópica, pero, en esencia, estos últimos producen el doble de moco en comparación con los primeros.[72] Este efecto se podría deber a una hipertrofia glandular, que implica una mayor capacidad para secretar moco o a un aumento de la sensibilidad de las células secretoras frente a la estimulación colinérgica (por un aumento de los receptores muscarínicos o una intensificación del acoplamiento entre el receptor y el efector). Estos datos demuestran que unas células propias de las vías respiratorias como son las glandulares pueden participar en los cambios fisiológicos, que se interpretan como representativos de hiperreactividad nasal o bronquial cuando se usan mediciones toscas de la función del tracto respiratorio (p.ej. VEF_1, flujo espiratorio máximo, resistencia nasal al flujo aéreo). Se necesitan métodos más específicos para la determinación de las funciones glandular, vascular, de la musculatura lisa, de los nervios sensitivos y de los reflejos parasimpáticos si se pretende comprender mejor estos procesos.

RINITIS NO ALÉRGICA

La Rinitis No Alérgica (RNA) es un síndrome heterogéneo que se diagnostica por exclusión. Se define como la presencia de síntomas excesivos de rinitis, negatividad en pruebas epicutáneas (ausencia de alergia) y carencia de células inflamatorias nasales. Los desajustes hormonales (p.ej. hipertiroidismo, embarazo), ciertos fármacos (p.ej. antihipertensivos) y las alteraciones del tono neurovegetativo (p.ej. síndrome de Claude Bernard-Horner, que cursa con una pérdida del tono simpático craneofacial) también pueden provocar congestión. En la rinitis alérgica, en la Rinitis No Alérgica con Síndrome de Eosinofilia (NARES) y en la sinusitis crónica, se observa una inflamación eosinofílica. Puede que los eosinófilos tengan alguna afinidad por los nervios nociceptivos. En estos síndromes, la Neurotoxina Derivada de los Eosinófilos (EDN) y el resto de las proteínas alcalinas pueden alterar la función de los nervios nociceptivos.

Rinitis Vasomotora (RVM)

La expresión "rinitis vasomotora" no es adecuada, ya que este síndrome no cursa con cambios vasculares. En consecuencia, sería más correcto denominarla "rinitis irritativa". No obstante, aún se utiliza esta terminología. La "rinitis vasomotora húmeda" se caracteriza por un aumento de la congestión nasal y rinorrea abundante como respuesta a la administración de secretagogos como la metacolina, la nicotina y la capsaicina, y a estímulos inespecíficos como los irritantes, las luces intensas y los alimentos picantes ("rinitis gustativa").[73,74] Los fármacos anticolinérgicos frenan la secreción. Posiblemente, esta forma de hiperreactividad indica la presencia de una mayor susceptibilidad de los nervios sensitivos frente a los estímulos irritantes y de una acentuación del arco reflejo parasimpático con aumento de las respuestas glandulares. La mayor secreción de moco podría facilitar la "hiperreactividad bronquial" en los estados de hipersecreción (p.ej. bronquitis crónica, asma bronquial con aumento de la producción de moco). Curiosamente, en conejos se observa un aumento del tamaño glandular tras la denervación de las mucosas sinusal y nasal.[75] No están claras las implicaciones que ello puede tener en el ámbito de la patología humana, en especial visto el interés que antaño despertó el tratamiento de esta enfermedad mediante la neurectomía del nervio vidiano.[76]

En los sujetos con "RVM seca", los nervios sensitivos son más susceptibles a los estímulos inocuos ("cacosmia"). Sus síntomas, de hecho, serían los de un cuadro de alodinia, que se caracteriza por un aumento de las sensaciones de dolor e incomodidad. Se ha observado que estos pacientes mejoran con la administración de capsaicina tópica nasal.[77] Estos datos sugieren que la actividad de los nervios nociceptivos está aumentada.

SINUSITIS

Existen controversias acerca del papel de los mecanismos neurológicos en la Rinosinusitis. Con la administración de histamina en el seno maxilar no se pudo estimular el reflejo seno nasal ni parasimpático, lo cual sugiere que los nervios nociceptivos no se habían activado.[78] Esta observación es consistente con los resultados de trabajos anteriores, en los que se había demostrado que en el seno etmoideo anterior la mucosa podía aumentar y disminuir de grosor periódicamente (o sea, participar en el ciclo nasal normal), pero no en el seno maxilar. Se ha propuesto que los neuropéptidos participan en la poliposis nasal. No obstante, en seres humanos, la estimulación con capsaicina indujo la liberación de SP, CGRP y NKA en los controles y, en mayor grado, en los sujetos con rinitis alérgica aguda; mientras que en los pacientes con pólipos nasales prácticamente no hubo liberación de péptidos.[79] Este dato no es sorprendente, ya que los pólipos carecen de nervios y sustituyen gradualmente a la mucosa normal inervada si no se los trata.

Las reagudizaciones de la sinusitis crónica se han asociado a la existencia de hiperreactividad bronquial y a cambios en la densidad de nervios en la nasofaringe. Aparecen a la vez eosinofilia, obstrucción del flujo aéreo extra e intratorácica, disminución del grosor del epitelio y producción de brotes de los terminales nerviosos.[80,81] Pueden participar péptidos adicionales (tabla 1).

El dolor al tacto superficial o a otros estímulos normalmente inocuos es un signo diagnóstico clave de la presencia de una sinusitis aguda.[6] El tacto superficial de la piel activa fibras Aβ mielinizadas de gran diámetro. En el curso de la inflamación sinusal, las terminaciones nerviosas y las interneuronas del asta dorsal se desensibilizan y aparecen señales de dolor que sustituyen a la sensación de tacto superficial. Cuando se aplicó presión en la región maxilar, se estableció la siguiente clasificación según la tolerancia al dolor: sujetos normales > sinusitis aguda > Síndrome de Fatiga Crónica (SFC).[49] Este dato es muy sorprendente, ya que sugiere que la evaluación de la sinusitis quizás se fundamenta excesivamente en la presencia de una sensibilidad extrema al tacto. Muchos de los sujetos afectados por un SFC no presentan signos de sinusitis en la TAC. Es posible que en la sinusitis aguda los inductores del dolor al tacto sean los mediadores inflamatorios, pero en el caso del SFC se desconocen los mecanismos de la disfunción nociceptiva.

Muchos dolores de cabeza reciben el nombre de "cefaleas sinusales". No obstante, normalmente se trata de una atribución errónea si no es que el dolor se localiza en una región sinusal específica o están afectados múltiples senos.[4,82] Las cefaleas sinusales típicamente son sordas y no pulsátiles, y empeoran con los movimientos de la cabeza, la tos y los estornudos. La sinusitis frontal crónica suele ser más dolorosa que las agudas. La estimulación con agentes nocivos en el cornete inferior provoca dolor referido en las piezas dentarias superiores, la región malar y el ojo. La irritación del cornete medio provoca dolor en la sien, la región malar, la comisura ocular interna y la frente. No obstante, el solapamiento entre distintas zonas de inervación sensitiva y simpática, y áreas dependientes de la médula espinal y de centros de procesamiento más altos hace que sea difícil analizar detenidamente los mecanismos específicos implicados en las cefaleas sinusales.

SÍNDROMES DE DOLOR MIOFASCIAL

Los síndromes de Enfermedad Multisistémica Crónica (EMC), Fibromialgia (FM), Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) y de cefaleas crónicas con tensión muscular nucal, todos ellos solapados, pueden cursar con una cefalea facial o generalizada que se interprete como "cefalea sinusal".

Una teoría sostiene que en la generación del dolor están implicadas alteraciones en la inervación de la musculatura estriada.[4] En reposo, los músculos se encuentran bajo el control voluntario del sistema corticoespinal

descendiente y de las neuronas α eferentes del asta anterior de la médula espinal. El grado de acortamiento muscular se transmite de forma retrógrada a la médula espinal a través de fibras sensitivas de tipo Ia, que establecen sinapsis con neuronas eferentes γ responsables de la estimulación de husos de fibras musculares. Este equilibrio entre el tono neurológico y muscular está controlado por fibras espinocerebelosas y espinotalámicas laterales que se dirigen hacia el tálamo, los ganglios basales y el cerebelo, los cuales, a su vez, se encargan del mantenimiento de un tono muscular adecuado. No obstante, la actividad inadecuada de las fibras C propioceptivas, mecanorreceptivas o nociceptivas aferentes procedentes del órgano de Golgi de los tendones o de los propiorreceptores, y de los mecanorreceptores de la cápsula articular puede, a través de fibras espinorreticulotalámicas y espinotectales bilaterales, activar estructuras conectadas con sistemas relacionados significativamente con las emociones (límbico), las conductas de evitación (reticular) y el estrés (hipotalámico). Se cree que las vías descendentes de estos centros interfieren con el cuidadosamente equilibrado sistema de haces y, en consecuencia, la musculatura se contrae excesivamente. La intensa contracción puede provocar lesiones en el retículo sarcoplásmico que sean causa de rigidez de los sarcómeros y de aparición de espasmos o de nódulos musculares ("puntos adoloridos"), y ocluir los vasos sanguíneos con generación secundaria de hipoxia local y acidosis láctica. Los protones son uno de los estímulos más potentes para los receptores de la capsaicina de las fibras C (figura 1). En el asta dorsal, las fibras C hacen sinapsis con unas neuronas retransmisoras de amplio rango dinámico, situadas en las láminas de Rexed I y II (sustancia gelatinosa). Estas neuronas, a su vez, envían las sensaciones dolorosas hacia las estructuras centrales a través de los tractos mencionados arriba. La estimulación continuada de las fibras C con liberación de N-Metil-D-Aspartato (NMDA), SP y, probablemente, otros neurotransmisores, puede hipersensibilizar estas interneuronas de amplio rango dinámico y otras que se encuentren cercanas en el espacio.[6] De este modo, los mecanorreceptores Aβ para el tacto fino pueden estimular sus interneuronas y provocar dolor. Esta es la explicación del "dolor al tacto", la alodinia y la hiperalgesia que caracterizan a éstos y a otros síndromes médicos y quirúrgicos.

Además, pueden existir alteraciones similares de la regulación de las neuronas simpáticas aferentes del asta lateral que provoquen un aumento de la actividad eferente local. Una consecuencia puede ser la aparición de dolor mantenido por el sistema simpático, ya que las citadas fibras tienen la capacidad de sensibilizar otras neuronas por su acción sobre los cuerpos celulares de éstas, situados en el asta dorsal.[4] Igualmente, las aferencias simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas, los vasos sanguíneos y los folículos pilosos pueden provocar cambios vasomotores distróficos (p.ej. palidez, exantema hiperémico, sensación subjetiva de frío, hiperalgesia al tacto o a la distensión muscular, y causalgia mediada por los nervios simpáticos). La existencia de estas vías ayuda a explicar las contracciones

musculares dolorosas con formación de nódulos, dolor al tacto en la piel y en los tejidos profundos,[49] y cambios distróficos que afectan con frecuencia a estos pacientes con "fibrositis" o "miofascitis".

La importancia de este con frecuencia ignorado sistema nociceptivo reside en que, debido a los espasmos musculares, pueden aparecer áreas bien delimitadas de dolor cutáneo.[5] Los espasmos temporales provocan dolor supraorbitario ("seno frontal") en las sienes y en la parte lateral de la boca; los del esternocleidomastoideo, dolor en el occipucio, el oído, la parte lateral de la frente y la región supraóptica; y los del trapecio dolor, por detrás de la oreja y lateral en relación con el ojo, así como sensación de cinta dolorosa a lo largo del vértice. La presencia de dolor localizado en un área fija y de congestión nasal (que tiene múltiples causas potenciales) puede hacer pensar que los culpables son los senos. Las cefaleas rinológicas persistentes debidas a espolones en el tabique, quistes de retención o puntos de contacto de la mucosa también se pueden explicar por la participación de mecanismos similares.[82]

CONCLUSIÓN

Sin duda, las respuestas axonales de las fibras nerviosas de tipo C participan en la rinosinusitis, del mismo modo como lo hacen en todas las otras respuestas frente a las lesiones tisulares. En la mucosa de las vías respiratorias humanas, la respuesta axonal provoca secreción glandular, pero no cambios en la extravasación plasmática. Cualquiera de los subtipos de neuronas de tipo C recientemente descritos puede mediar en otras acciones de respuesta axonal. Los receptores del frío de los nervios Aδ de la mucosa participan en la regulación de la respiración. El goteo posnasal del flujo purulento tóxico de las rinosinusitis puede activar reflejos nasofaríngeos y glóticos que intervienen en la tos, los síntomas glóticos y la aparición de obstrucción de las vías respiratorias extratorácicas y, potencialmente, intratorácicas. Los síndromes miofasciales y otros cuadros de dolor crónico pueden cursar con síntomas crónicos de rinosinusitis y resultados normales en la TAC.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Baraniuk JN.** Mechanisms of rhinitis. Immunol Allergy Clin N Am 2000;20:245-64.
2. **Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG.** Neuropeptides in the respiratory tract. Part 1. Am Rev Respir Dis 1991;144:1.187-98.
3. **Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG.** Neuropeptides in the respiratory tract. Part 2. Am Rev Respir Dis 1991;144:1.391-9.
4. **Calliet R.** Head and Face Pain Syndromes. F.A. Davis, Philadelphia. 1992.
5. **Low DE, Desrosiers M, McSherry J, Garber G, Williams JW Jr, Remy H, Fenton RS, Forte V, Balter M, Rotstein C, Craft C, Dubois J, Harding G, Schloss M, Miller M,**

McIvor RA, Davidson RJ. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. CMAJ 1997;15(156 Suppl 6):S1-14.

6. Dray A, Urban L, Dickenson A. Pharmacology of chronic pain. TiPS 1994;15:190-7.
7. Demski LS, Schwanzel-Fukuda M eds. The terminal nerve (nervus terminalis). Ann NY Acad Sci 1987;519:1-213.
8. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina 1 neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. Nature Neurosci 2001;4:72-7.
9. Dutschmann M, Herbert H. The medial nucleus of the solitary tract mediates the trigeminally evoked pressor response. Neuroreport 1998;9:1.053-7.
10. Weber M, Birklein F, Neundorfer B, Schmelz M. Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. Pain 2001;91:251-7.
11. Chen Z, Hedner J, Hedner T. Local effects of substance P on respiratory regulation in the rat medulla oblongata. J Appl Physiol 1990;68:693-9.
12. Lucier GE, Egizii R. Characterization of cat nasal afferents and brain stem neurons receiving ethmoidal input. Exp Neurol 1989;103:83-9.
13. Wallois F, Gros F, Condamin M, Macron JM. Postnatal development of the anterior ethmoidal nerve in cats: unmyelinated and myelinated nerve fiber analysis. Neurosci Lett 1993;160:221-4.
14. Nishino T, Tagaito Y, Sakurai Y. Nasal inhalation of l-menthol reduces respiratory discomfort associated with loaded breathing. Am J Resp Crit Care Med 1997;156:309-13.
15. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature 2001;416:52-8.
16. Schafer K, Braun HA, Isenberg C. Effect of menthol on cold receptor activity. J Gen Physiol 1986;88:757-76.
17. Eccles R. Role of cold receptors and menthol in thirst, the drive to breathe and arousal. Appetite 2000;34:29-35.
18. 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;88:33-43.
19. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway (see comments). Nature 1997;389:816-24.
20. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron 1998;21:531-43.
21. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitz KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacing the capsaicin receptor. Science 2000;288:306-13.
22. Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. Pharmacol Rev 1991;43:143-201.
23. Huang S, Bisogno T, Trevisani M, Al-Hayani A, De Petrocellis L, Fezza F, Tognetto M, Petros TJ, Krey JF, Chu CJ, Miller JD, Davies SN, Geppetti P, Walker JM, Di Marzo V. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. PNAS 2002;99:8.400-5.
24. Serra J, Campero M, Ochoa J. Flare and hyperalgesia after intradermal capsaicin injection in human skin. J Neurophysiol 1998;80:2.801-10.
25. Serra J, Campero M, Ochoa J. Sensitization of "silent" C-nociceptors in areas of secondary hyperalgesia (SH) in humans. Neurology 1995;45:A365.

26. **Simone DA, Nolano M, Johnson T, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR.** Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function. J Neurosci 1998;18:8.947-59.
27. **Hofmann T, Schaefer M, Schultz G, Gudermann T.** Subunit composition of mammalian transient receptor potential channels in living cells. PNAS 2002;99:7.461-66.
28. **Liedtka W, Tobin DM, Bargmann CL, Friedman JM.** Mammalian TRPV4 (VR-OAC) directs behavioral responses to osmotic and mechanical stimuli in Caenorhabditis elegans. PNAS 2003;100:14.531-6.
29. **Ko F, Díaz M, Smith P, Emerson E, Kim YJ, Krizek TJ, Robson MC.** Toxic effects of capsaicin on keratinocytes and fibroblasts. J Burn Care Rehabil 1998;19:409-13.
30. **Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, Hilliges M, Torebjork HE, Handwerker HO.** Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. J Neurophysiol 2003;89:2.441-8.
31. **Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, Hilliges M, Torebjork HE, Handwerker HO.** Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. J Neurophysiol 2003;89:2.441-8.
32. **Brull SJ, Atasassoff PG, Silverman DG, Zhang J, LaMotte RH.** Attenuation of experimental pruritus and mechanically evoked dysesthesiae in an area of cutaneous allodynia. Somatosens Mot Res 1999;16:299-303.
33. **Nilsson HJ, Levinsson A, Schouenborg J.** Cutaneous field stimulation (CFS): a powerful method to combat itch. Pain 1997;71:49-55.
34. **Schmeltz M.** A neural pathway for itch. Nat Neurosci 2001;4:9-10.
35. **Odou P, Azar R, Luyckx M, Brunet C, Dine T.** A hypothesis for endogenous opioid peptides in uraemic pruritis: role of enkephalin. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1.953-4.
36. **Atanassoff PG, Brull SJ, Zhang J, Greenquist K, Silverman DG, LaMotte RH.** Enhancement of experimental pruritus and mechanically evoked dysesthesiae with local anesthetic. Somatosens Mot Res 1999;16:291-8.
37. **Algermissen B, Hermes B, Henz BM, Muller U, Berlien HP.** Laser-induced weal and flare reactions: clinical aspects and pharmacological modulation. Br J Dermatol 2002;146:863-8.
38. **Volcheck GW, Butterfield JH, Yunginger JW, Klee GG.** Elevated serum levels of calcitonin gene-related peptide in Hymenoptera sting-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1998;102:149-51.
39. **Wang H, Rivero-Melian C, Robertson B, Grant G.** Transganglionic transport and binding of the isolectin B4 from Griffonia simplicifolia I in rat primary sensory neurons. Neuroscience 1994;62:539-51.
40. **Vulchanova L, Reidl M, Shuster S, Wang J, Buell G, Surprenant A, North RA, Elde R.** Immunohistochemical localization of the P2X3 receptor subunit in rat dorsal root ganglion (DRG) neurons. Soc Neurosci Abst 1996;22:1.810.
41. **Hunter DD, Myers AC, Undem BJ.** Nerve growth factor-induced phenotypic switch in guinea pig airway sensory neurons. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1.985-90.
42. **Zwick M, Davis BM, Woodbury CJ, Burkett JN, Koerber HR, Simpson JF, Albers KM.** Glial cell line-derived neurotrophic factor is a survival factor for isolectin B4-positive, but not vanilloid receptor 1-positive, neurons in the mouse. J Neurosci 2002;22:4.057-65.
43. **Stein C.** The control of pain in peripheral tissue by opioids. New Engl J Med 1995;332:1.685-90.
44. **Stander S, Gunzer M, Metze D, Luger T, Steinhoff M.** Localization of μ-opioid receptor 1A on sensory nerve fibers in human skin. Regul Pept 2002;110:75-83.

45. **Dale HH.** Pharmacology and nerve endings. Proc Roy Soc Med 1935;68:319.
46. **Smith CH, Barker JNWN, Morris RW, MacDonald DM, Lee TH.** Neuropeptides induce rapid expression of endothelial cell adhesion molecules and elicit granulocytic infiltration in human skin. J Immunol 1993;151:3.274-82.
47. **McDonald DM.** Neurogenic inflammation in the rat trachea. I. Changes in venules, leukocytes and epithelial cells. J Neurocytol 1998;17:605-28.
48. **Rinder J.** Sensory neuropeptides and nitric oxide in nasal vascular regulation. Acta Physiol Scand 1996;(Suppl 632):1-45.
49. **Naranch K, Park Y-J, Repka-Ramírez SM, Velarde A, Clauw D, Baraniuk JN.** A tender sinus does not always mean sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2002;127:387-97.
50. **Stjarne P, Lacroix JS, Anggard A, Lundberg JM.** Compartment analysis of vascular effects of neuropeptides and capsaicin in the pig nasal mucosa. Acta Physiol Scand 1991;141:335-42.
51. **Baraniuk JN, Ali M, Yuta A, Fang S-Y, 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;160:655-62.
52. **Willes S, Fitzgerald T, Bascom R.** Nasal inhalation challenge studies with sidestream tobacco smoke. Arch Environ Health 1992;47:223-30.
53. **Zimmer G, Rohm M, McGregor CP, Schemann M, Conzelmann KK, Herrler G.** Virokinin, a bioactive peptide of the tachykinin family, is released from the fusion protein of bovine respiratory syncytial virus. J Biol Chem 2003;278:46.854-61.
54. **Patacchini R, Lecci A, Holzer P, Maggi CA.** Newly discovered tachykinins raise new questions about their peripheral roles and the tachykinin nomenclature. Trends Pharmacol Sci 2004;25:1-3.
55. **Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie-Zaluski MC, Beaumont A.** Neutral endopeptidase 24.11: structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. Pharmacological Reviews 1993;45:87-146.
56. **Levine RR, Birdsall NJM, North RA, Holman M, Watanabe A, Iversen LL.** Subtypes of muscarinic receptors III. Trends Pharmacol Sci 1991;(Suppl 9):193.
57. **Mak JCW, Barnes PJ.** Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. Am Rev Respir Dis 1990;141:1.559-68.
58. **Okayama M, Baraniuk JN, Merida M, Kaliner MA.** Autoradiographic localization of muscarinic receptor subtypes in human nasal mucosa. Am J Respir Cell Mol Biol 1993;8:176-85.
59. **Polak JM, Bloom SR.** Regulatory peptides in automonic and sensory neuron systems. Exp Brain Res 1987;16:11.
60. **Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ, Drazen J, Gaston B, Sugarbaker D, Stamler JS.** Nitric oxide synthetase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. Am J Respir Cell Mol Biol 1993;9:371-7.
61. **Gibbins IL.** Target-related patterns of co-existence of neuropeptide Y, vasoactive intestinal peptide, enkephalin, and substance P in cranial parasympathetic neurons innervating the facial skin and exocrine glands of guinea-pigs. Neuroscience 1990;38:541-60.
62. **Cervin A, Lindberg S, Mercke U, Uddman R.** Neuropeptide Y in the rabbit maxillary sinus modulates cholinergic acceleration of mucociliary activity. Acta Otolaryngol 1992;112:872-81.
63. **Lacroix JS, Mosimann BL.** Attenuation of allergen-evoked nasal responses by local pretreatment with exogenous neuropeptide Y in atopic patients. J Allergy Clin Immunol 1996;98:611-66.
64. **Anderson SD, Daviskas E.** The mechanisms of exercise-induced asthma is... J Allergy Clin Immunol 2000;106:453-9.

65. **Wagenmann M, Baroody FM, Desrosiers M, Hubbard WC, Ford S, Lichtenstein LM, Naclerio RM.** Unilateral nasal allergen challenge leads to bilateral release of prostaglandin D2. Clin Exp Allergy 1996;26:371-8.
66. **Mossiman BL, White MV, Hohman RJ, Goldrich MS, Kaulbach HC, Kaliner MA.** Substance P, calcitonin-gene related peptide, and vasoactive intestinal peptide increase in nasal secretions after allergen challenge in atopic patients. J Allergy Clin Immunol 1993;92:95-104.
67. **Tomaki M, Ichinose M, Miura M, Hirayama Y, Yamauchi H, Nakajima N, Shirato K.** Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:613-7.
68. **Okayama Y, Shirotori K, Kudo K, Ishikawa K, Ito E, Togawa K, Saito I.** Cytokine expression after the topical administration of substance P to human nasal mucosa. J Immunol 1993;151:4.391-8.
69. **Baraniuk JN, Silver PB, Kaliner MA, Barnes PJ.** Perennial rhinitis subjects have altered vascular, glandular, and neural responses to bradykinin nasal provocation. Int Arch Allergy Immunol 1994;103:202-8.
70. **Ricchio MM, Reynolds CJ, Hay DW, Proud D.** Effects of intranasal administration of endothelin-1 to allergic and nonallergic individuals. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1.757-64.
71. **Ricchio MM, Proud D.** Evidence that enhanced neural reactivity to bradykinin in patients with symptomatic allergy is mediated by neural reflexes. J Allergy Clin Immunol 1996;97:1.252-3.
72. **Druce HM, Wright RH, Kossoff D, Kaliner MA.** Cholinergic nasal hyperreactivity in atopic subjects. J Allergy Clin Immunol 1985;76:445-52.
73. **Raphael GD, Haupstein-Raphael M, Kaliner MA.** Gustatory rhinitis: a syndrome of food-induced rhinorrhea. J Allergy Clin Immunol 1989;83:110-5.
74. **Stjarne P, Lundblad L, Lundberg JM, Anggard A.** Capsaicin and nicotine sensitive afferent neurones and nasal secretion in healthy human volunteers and in patients with vasomotor rhinitis. Br J Pharmacol 1989;96:693-701.
75. **Norlander T, Bolger WE, Stierna P, Uddman R, Carlsoo B.** A comparison of morphological effects on the rabbit nasal and sinus mucosa after surgical denervation and topical capsaicin application. Eur Arch Otorhinolaryngol 1996;253:205-13.
76. **Chasin WD, Lofgren RH.** Vidian nerve section for vasomotor rhinitis. Arch Otolaryngol 1967;86:103-9.
78. **Baroody FM, Gungor A, deTineo M, Haney L, Blair C, Naclerio RM.** Comparison of the response to histamine challenge of the nose and the maxillary sinus: effect of loratadine. J Appl Physiol 1999;87:1.038-47.
79. **Gungor A, Baroody FM, Naclerio RM, White SR, Corey JP.** Decreased neuropeptide release may play a role in the pathogenesis of nasal polyps. Otolaryngol Head Neck Surg 1990;121:585-90.
80. **Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, Chiamp F, Bugiani M, Magnano M, D'Alberto M.** Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1995;95:52-9.
81. **Rolla G, Colagrande P, Scappaticci E, Bottomicca F, Magnano M, Brussino L, Dutto L, Bucca C.** Damage of the pharyngeal mucosal and hyperresponsiveness of airway in sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1997;100:52-7.
82. **Chow JM.** Rhinologic headaches. Otolaryngol Head Neck Surg 1994;111:211-8.

CAPÍTULO 14

Genética de la rinitis y la rinosinusitis

Olga Luengo, Carmen Nogueiras, Àlvar Cadahía

INTRODUCCIÓN

A modo de introducción, se describen brevemente a continuación las diversas estrategias empleadas para el estudio de la base genética de una enfermedad.

Estudios familiares

Los estudios de agregación familiar son la primera etapa lógica para determinar la forma de herencia. Esto puede llevarse a cabo mediante estudios en gemelos o en las familias en que se ha detectado el fenotipo estudiado. Los estudios en gemelos son especialmente importantes para estimar la contribución genética y ambiental a rasgos complejos. Los análisis de segregación se emplean para establecer los patrones de herencia en las familias.

Ligamiento *(linkage)*

El análisis de ligamiento se emplea para determinar una región cromosómica que se cosegrega con un determinado rasgo en una familia. La probabilidad de que un rasgo se cosegregue con un marcador se expresa como un valor LOD, es decir, el logaritmo de la razón de la probabilidad de acoplamiento. Un valor de +3 se considera como evidencia de ligamiento y un valor de -2 se considera como ausencia de ligamiento.

Identificación de los genes de la enfermedad atópica

Existen dos planteamientos generales: el estudio amplio del genoma y el estudio de genes candidatos.

En el estudio amplio del genoma se buscan todos los cromosomas hasta que se descubre la localización aproximada del gen. Ésta se va acotando progresivamente hasta que se consigue aislar el gen concreto que vincula la herencia de regiones cromosómicas específicas con la herencia de la enfermedad (esta actuación se denomina *clonaje posicional*) (figura 1). El esquema del *gen candidato* se emplea cuando un gen es un candidato plausible para ser el de la enfermedad debido a su función. La estrategia consiste en encontrar polimorfismos en un gen conocido y comparar la frecuencia de los alelos en los casos y en los controles. Si un alelo se encuentra con mayor frecuencia en los enfermos que en la población general, se dice que hay asociación del alelo con la enfermedad, debiendo presentar un valor de p inferior a 0,0001 para que la asociación sea significativa.[1]

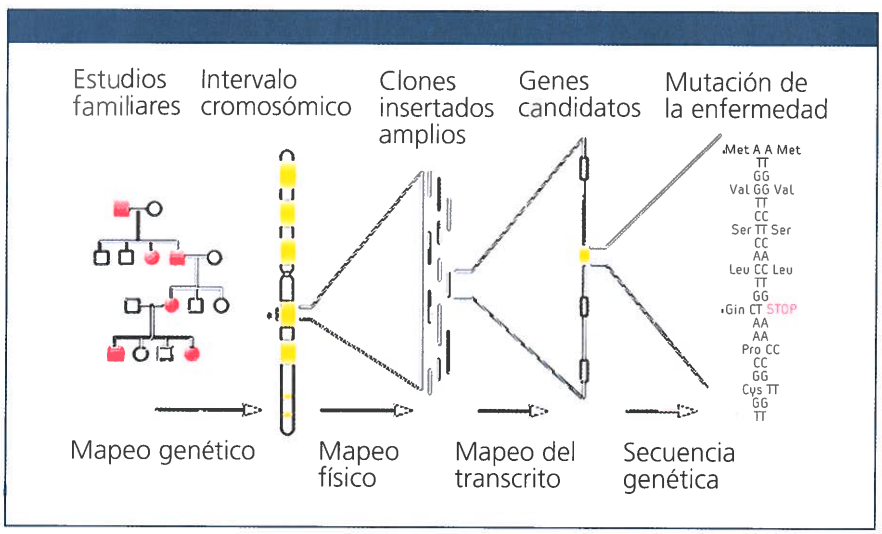


Figura 1
Identificación de los genes implicados en las enfermedades mediante clonación posicional.[40]

GENÉTICA DE LA RINITIS ALÉRGICA

La rinitis alérgica es una de las manifestaciones clínicas de la atopia. Mientras que se han realizado múltiples estudios sobre el componente genético de la atopia, típicamente definida como una elevación de la IgE sérica total, y del asma, son muy pocos los datos sobre rinitis alérgica. En esta revisión se analizarán globalmente los datos sobre genética y atopia, haciendo después hincapié en los datos publicados sobre genética de la rinitis alérgica.

Estudios en gemelos

Estudios en gemelos han proporcionado evidencia de un componente genético considerable del asma, la rinitis alérgica y el eccema. En la tabla 1 (adap-

tada de Feijen et al.[1]) se muestran distintos estudios que indican unas cifras de concordancia entre gemelos monocigotos del 40-60%, dependiendo de la manifestación estudiada (niveles plasmáticos de IgE, hiperreactividad bronquial, asma, dermatitis o rinitis), frente al 15-25% entre los dicigotos.

Estudios de segregación familiar

Los análisis de segregación para los fenotipos de asma o atopia, cuando se expresan como IgE sérica total, confirman un rasgo genético, pero la forma de herencia todavía resulta incierta, al igual que el número de genes implicados. Pese al claro papel de los factores genéticos, todos los estudios fallan en el momento de establecer un patrón de herencia mendeliana para cualquiera de los rasgos valorados. Esto se podría explicar por la existencia de una definición variable de atopia entre los estudios, por el origen diferente de familias estudiadas o por la heterogeneidad genética, que significa que en poblaciones distintas actúan genes separados en la regulación de estos fenotipos. No se dispone de datos sobre estudios de agregación familiar para eccema y rinitis.

Búsquedas amplias del genoma

Los estudios publicados sobre genética de la enfermedad alérgica se han centrado principalmente en el fenotipo de asma o en alguna medida de atopia (que típicamente incluye niveles de IgE total o específica). En la tabla 2 se demuestra la ausencia de estudios de ligamiento y/o asociación para los fenotipos de rinitis alérgica y dermatitis atópica.[2]

El análisis de los diferentes estudios ha planteado la hipótesis de la existencia de genes comunes para la enfermedad alérgica. Los datos limitados publicados sugieren que la mayoría de ligamientos y asociaciones entre los genes candidatos y los fenotipos relacionados con enfermedades alérgicas no son necesariamente específicos para asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica. Se ha especulado que los genes que son parte de una vía más general de la respuesta inmune o de la red inflamatoria puedan jugar un papel central en el global de los factores fisiopatológicos de la enfermedad alérgica, mientras que otros genes (potencialmente menores) podrían ser críticos en el fenotipo clínico específico.[3]

Apoyando esta hipótesis se ha identificado un locus de susceptibilidad común para asma y rinitis alérgica en la región 12q13.12-q23.3,[4] región para la que también se ha demostrado asociación con el fenotipo de IgE elevada. La confirmación de estos datos apoyaría el argumento de que éstas dos enfermedades son la misma entidad (figura 2).

Genes candidatos

Los genes candidatos incluyen todos aquellos marcadores biológicos que se conoce están implicados en la fisiopatología de la atopia (tabla 3).[2] Se han identificado varios genes candidatos, aunque se descubrirán más genes atópicos en el futuro. Estos genes nos proporcionarán datos sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad atópica. Cabe esperar que

Tabla 1. Estudios de los rasgos atópicos en gemelos

Fenotipo	Autor	Población	Nº parejas gemelos	Correlación MZ	Correlación DZ	Concordancia MZ/DZ respecto al probando	H	Comentarios
IgE total	Hopp	EE.UU., A y B	107	0,82	0,52*		0,61	
		EE.UU., A	70	0,64	0,49*			Gemelos criados aparte
	Hanson	EE.UU., A	61	0,42	0,26			Gemelos criados juntos
		Finlandia, A	158	0,56	0,37*			Gemelos criados juntos
IgE específica	Hanson	EE.UU., A	26			0,50 / 0		Gemelos criados aparte
		EE.UU., B	14			0,50 / 0,33		Gemelos criados aparte
Pruebas cutáneas	Hopp	EE.UU., B y N	107	0,82	0,46*		0,72	
		EE.UU., A	39			0,55 / 0,50		
	Hanson	EE.UU., A	41			0,70 / 0,28		
Asma	Edfors-Lubss	Suecia, A	6.996	0,65	0,25*	0,19#/0,05#*		Estudio poblacional, autodeclaración de asma
	Hopp	EE.UU., B y N	107			0,50#/0,33#	0,72	Cuestionario
	Duffy	Australia, A	3.808	0,65	0,24*		0,60-0,75	Estudio poblacional, autodeclaración de asma
	Nieminen	Finlandia, A	13.888	0,43≈	0,25≈*	0,13/0,07	0,36	Estudio poblacional, diagnóstico de asma
	Lichtenstein	Suecia, N	434 V			0,62/0,26*	0,76	Cuestionario
			456 M			0,41/0,18*	0,62	
	Harris	Noruega, B	2.559		0,21	0,45/0,12*	0,75	Estudio poblacional
	Laitinen	Finlandia, B	1.713	0,75	0,45	0,42/0,19*	0,79	Diseño padre / gemelo
	Skadhauge	Dinamarca	11.688	0,76				Estudio poblacional, autodeclaración de asma
		B	1.929 V		0,36	0,48/0,19*		
			2.131 M	0,76	0,47	0,42/0,26*		
		A	1.876 V	0,71	0,37	0,51/0,16*		
			2.110 M	0,81	0,15	0,38/0,09*		
Rinitis alérgica	Edfors-Lubss	Suecia A	6.996	0,65	0,25≈*	21,4#/13,6#*		Estudio poblacional, autodeclaración de rinitis alérgica
				0,45≈				
	Duffy	Australia, A	3.808		0,25*		0,60-0,75	Estudio poblacional, autodeclaración de rinitis alérgica
				0,61				
	Lichtenstein	Suecia, N	432V			0,60/4,3*	0,33	Cuestionario
			456 M			0,59/0,34*	0,70	
Eccema	Edfors-Lubss	Suecia, N	6.996			15,4#/4,5#*		Estudio poblacional, autodeclaración
	Lichtenstein	Suecia, N	434 V			0,54/0,35*	0,74	Cuestionario
			456 M			0,73/0,40*	0,71	
Urticaria	Lichtenstein	Suecia, N	434 V			0,54/0,33*	0,54	Cuestionario
			456 M			0,68/0,38*	0,60	

*: Diferencias estadísticamente significativas entre gemelos monocigotos (MZ) y dicigotos (DZ). A: Adultos. B: adultos jóvenes. N: Niños. V: Varones. M: Mujeres. ≈: correlación calculada por Duffy et al. (ref). #: concordancia respecto al par. H: Herencia.

Ver referencias en Feijen et al.[1]

Tabla 2. Regiones con evidencia de ligamento a asma y otros fenotipos de atopia en búsquedas amplias del genoma[2]

Locus	Australianos	CSGA	Alemanes	Franceses	Alemanes	Japoneses	Huteritas
1p	---	Asma (H)	---	Asma	Eosinófilos IgE total IgE específica	---	Pruebas cutáneas Asma
2p	---	---	---	---	Asma HRB IgE total RAST IgE específica	---	---
2q	---	Asma (H)	---	---	IgE total	---	P. cutáneas
3p	---	HRB	---	---	---	---	Asma
4q	HRB	---	---	---	RAST	Asma, sensibilización ácaros	---
5p	---	Asma (Aa)	---	---	IgE específica	---	HRB
5q	---	---	HRB	---	---	Asma, sensibilización ácaros	Asma
6p	Eosinófilos	Asma (C)	---	---	Asma RAST IgE total Eosinófilos		
7p	HRB IgE total	---	---	---	RAST	---	---
8p	---	---	---	---	---	---	Asma
9p	---	---	---	---	HRB	---	Asma
9q	---	---	---	---	Asma	---	---
10q	---	---	IgE total	IgE específica	---	---	---
11p	---	Asma (C)	---	IgE total	---	---	P. cutáneas
11q	IgE total P. cutáneas	Asma (Aa)	---	IgE total	Eosinófilos	---	---
12q	---	Asma (C)	IgE total	Eosinófilos	---	Asma, sensibilización ácaros	Asma P. cutáneas
13q	Atopia	Asma (C)	---	Eosinófilos	---	Asma, sensibilización ácaros	Asma
14q	---	Asma (C)	---	---	---	---	Asma
15q	---	---	---	---	IgE total IgE específica	---	---
16q	IgE total	---	---	---	---	---	P. cutáneas
17p	---	Asma (Aa)	---	---	---	---	---
17q	---	---	IgE total	Asma P. cutáneas	---	---	---
18p	---	---	---	---	---	---	Asma
19q	---	Asma (C)	---	---	---	---	HRB
20p	---	---	---	---	---	---	P. cutáneas
21q	---	Asma (C)	---	---	---	---	---
Xq	---	---	---	---	IgE total Eosinófilos	---	---

CSGA: *the Collaborative Study on the Genetics of Asthma*. H: Hispánicos. C: Caucásicos. Aa: Afroamericanos.

Adaptada de Toda M, Ono SJ. *Genomics and proteomics of allergic disease. Immunology* 2002;106:1-10. (Ver referencias en artículo).

esto dé lugar a nuevas y más efectivas intervenciones terapéuticas, nuevos métodos para el diagnóstico precoz, desarrollo de la prevención de la enfermedad en personas susceptibles y más datos sobre la farmacogenética.

El estudio genético en la enfermedad atópica está en continuo cambio. Son diversos los estudios actualmente en marcha para el mapeo de la enfermedad alérgica y se requieren otros para confirmar los datos publicados. En el momento actual, y basándonos en los datos disponibles en la base de datos OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) con fecha mayo de 2004, el mapa genético conocido para los diferentes fenotipos de atopia es el siguiente.

OMIM (www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/)

Mapa genético

- **Dermatitis atópica:** locus 20p, 17q25, 13q12-q14, 5q31-q33, 3q21, 5q31-q33.
- **Susceptibilidad atopia, IgE:** locus 1q23-q25, 13q14.1, 11q12-q13, 6p21.2-p12, 5q32.
- **Asma, hiperreactividad bronquial:** locus 13q14.1, 7p15-p14, 6p21.2-p12, 5q31-q34, 5q31-q33, 5q31, 7p15-p14.
- **Rinitis alérgica:** locus 5q31, 4q24-q27.

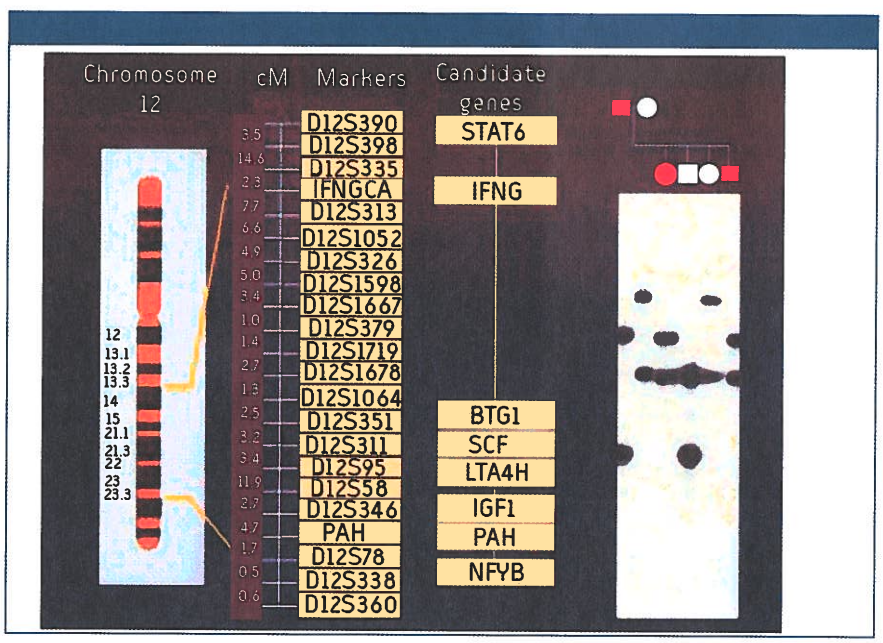


Figura 2
Mapa de ligamiento del cromosoma humano 12q13.12-q23.3. El mapa incluye los siguientes genes: STAT6, IFNG, el gen 1 de translocación de cél B (*B cell translocation gene 1:* BTG1), el *stem cell factor* (SCF), el leucotrieno A(4) hidrolasa (LTA4H), factor de crecimiento 1 insulina-like *(insulin-like growth factor-1:* IGF1), fenilalanina hidroxilasa (PAH) y la subunidad beta del factor nuclear Y *(nuclear factor-Y beta-subunit:* NFYB).[41]

Tabla 3. Genes candidatos para enfermedades alérgicas y su función[2]

Cromosoma	Gen candidato	Función
1p31.2	Cadena β2 Receptor IL-12	Traductor señal de IL-12
2q33	CD28 CTLA-4	Coestimulador activación cél. T Coestimulador activación cél. T
3p24.2-p22	Receptor quimioquinas CC	Transductor señal quimioquina
3q27	BCL6	Represión transcripción de Stat6-activado
5q31	IL-4 IL-5 IL-9 IL-13	Diferenciación Th2/inducción producción de IgE Crecimiento y activación Eo/ promoción producción de IgE Factor crecimiento mastocitos Inducción de la producción de IgE
5q31-33	IL-12 p40	Inhibición actividad Th2
5q33	Proteínas membrana cél. T	Inducción de IL-4 y producción de IL-13
5q35	Leucotrieno C4 sintetasa	Síntesis de leucotrienos
6p21	HLA TNF TAP-1 y TAP-2	Presentación péptidos antigénicos Inducción de inflamación Transporte de péptidos antigénicos
7p15	IL-6 Cadena γ Receptor cél. T	Promoción de la producción de IgE Reconocimiento de antígeno
7q35	Cadena β Receptor cél. T	Reconocimiento de antígeno
9q34	Factor de complemento 5	Inducción de la producción de IL-12
10p14	GATA3	Factor de transcripción en la diferenciación Th2
11q13	FcεRI subunidad β	Amplificador señal IgE
12q13-14	STAT6	Factor de transcripción en señalización IL-4
12q14	*Stem cell factor*	Factor de crecimiento mastocitos
12q21	IFN-γ	Inhibición actividad Th2/inhibición *classwitch* isotipo IgE
12q22	Leucotrieno A4 hidrolasa	Síntesis de leucotrienos
14q11.2-q13	Cadena α/δ Receptor cél. T	Reconocimiento de antígeno
16p12	Cadena α Receptor IL-4	Transductor de señal de IL-4
17p11	*Chemokine CC*	Reclutamiento y activación de células inflamatorias
19q13.3	Receptor del factor de complemento 5a	Inducción de la producción de IL-12
Xq13	Cadena α1/α2 Receptor IL-13	Transductor de señal de IL-13

TAP: transportes implicados en el procesamiento y la presentación antigénica. TNF: factor de necrosis tumoral. HLA: antígeno mayor de histocompatibilidad. IL: Interleuquina. IFN: Interferón. IgE: Inmunoglobulina E. Eo: Eosinófilo.

Adaptada de Toda M, Ono SJ. *Genomics and proteomics of allergic disease. Immunology* 2002;106:1-10. (Ver referencias en artículo).

ESTUDIOS GENÉTICOS EN RINITIS ALÉRGICA

Búsqueda amplia del genoma

Haaegrup et al.[5] realizaron una búsqueda amplia del genoma para genes de susceptibilidad para rinitis alérgica en familias afectadas. De entre 100 familias danesas seleccionadas para alergia, se escogieron aquéllas con al menos 2 hermanos con clínica de rinitis alérgica e IgE específica elevada contra al menos 1 de los 11 neumoalergenos testados. La evidencia de ligamiento entre rinitis alérgica y los marcadores D4S1651 y D4S2394 definió una región candidata de aproximadamente 13 cm, que podría contener un gen de susceptibilidad genética en el cromosoma 4q24-q27 (LOD 2,83). Otras 8 regiones, 2q12-q33, 3q13, 4p15-q12, 5q13-q15, 6p24-p23, 12p13, 22q13 y Xp21, mostraron evidencia de ligamiento con *scores* LOD de 1-1,63. De entre estas 8 regiones, 2 coincidían con hallazgos previos en el cromosoma 2q33 y 6p23 en cuanto a asma y fenotipos relacionados. No se encontró evidencia de ligamiento entre rinitis alérgica y una región candidata, 12q14-q24,33, previamente publicada.[4]

Posteriormente, este mismo grupo ha realizado un mapeo de dichas regiones para confirmar su asociación con los fenotipos relacionados con atopia.[6] Las regiones en los cromosomas 3q, 4q y Xp se han identificado como regiones candidatas que podrían contener genes centrales para la herencia de la alergia tipo I, ya que demostró ligamiento entre estas regiones y todos los fenotipos de atopia estudiados: asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica y niveles elevados de IgE total y específica. Esto contrasta con la observación de otras dos regiones, la 12q y la 12qter, que son candidatos más específicos de fenotipos, dado que presentaban ligamiento sólo con un fenotipo, dermatitis atópica y asma, respectivamente.

Genes candidatos

Los genes de las citoquinas Th1 y Th2 constituyen unos de los principales genes candidatos para el estudio de la atopia, dada su importante implicación en la patogenia de la enfermedad alérgica. Diversos estudios de ligamiento han demostrado asociación entre polimorfismos de los genes de citoquinas con asma y otros fenotipos de atopia. En el año 2004 se ha publicado un estudio de ligamiento en población alemana para determinar si polimorfismos en las citoquinas Th1 y Th2 se asocian con el fenotipo de rinitis alérgica y elevación de IgE específica.[7] Los datos de dicho estudio se presentan a continuación para cada una de las citoquinas estudiadas.

IL-6. Se encontró una disminución del OR (OR = 0,60) para rinitis alérgica y sensibilización a antígenos inhalados en los heterocigotos del polimorfismo -174 G/C de la región promotora del gen de la IL-6.

IL-2. Los hallazgos del estudio indican una asociación potencial entre el polimorfismo de la región promotora del gen de la IL-2 y la fiebre del heno. Los

homocigotos del alelo G de la IL-2 -330 G/T presentaban mayor riesgo de rinitis alérgica (OR = 2,6).

IL-18. Encontraron indicadores de significación estadística marginal entre polimorfismos en el gen de la IL-18 y los niveles de IgE. Recientemente, también Kruse et al.[8] describieron una asociación entre 8 polimorfismos de la región promotora del gen de la IL-8 (localizado en el cromosoma 11q22,2- 22,3) con sensibilizaciones específicas a alergenos comunes y rinitis alérgica, y encontraron una correlación positiva entre el alelo C del polimorfismo -173 G/C con los niveles de IgE total y específica en los sujetos con rinitis alérgica. Otros estudios han correlacionado también este marcador con el fenotipo "sensibilización a ácaros"[9] y Koppelman et al.[10] también encontraron evidencia de ligamiento de la región cromosómica 11q22 con atopia en un estudio de búsqueda amplia del genoma en familias alemanas.

IL-4. No se evidenció asociación del fenotipo de rinitis alérgica con polimorfismos en el gen de la IL-4, previamente asociado con asma.[11] Los resultados del estudio están en concordancia con las publicaciones previas que asocian los polimorfismos en este gen con niveles elevados de IgE.

El fenotipo clínico de rinitis alérgica tampoco se asoció con polimorfismos en el gen IL-2 p40 previamente asociado con asma con sensibilización a ácaros en la infancia,[12] ni con el gen del IFN-γ previamente relacionado con alergia.[13]

Además, se ha obtenido evidencia de ligamiento de polimorfismos de otras citoquinas con rinitis alérgica en otros estudios:

IL-13. Wang et al.[14] encontraron una asociación significativa entre el polimorfismo Arg130-a-Gln del gen IL13 (5q31) con los niveles de IgE sérica total en pacientes chinos con rinitis alérgica. Los pacientes con un genotipo Gln/Gln tenían niveles de IgE total muy superiores a los de aquéllos con un genotipo Arg/Arg. Estos datos están en concordancia con estudios previos que han demostrado una asociación entre polimorfismos de la región codificadora de IL-13 y niveles elevados de IgE en pacientes con asma[15] y dermatitis atópica.[16] Cuando se valoraron los niveles de IgE específica, los pacientes alérgicos a Der p1, pero no los alérgicos al polen de *Artemisia*, mostraron una asociación significativa con el polimorfismo -112 C/T de la región promotora del gen de la IL-13.

IL-1. Joki-Erkkilä et al.[17] describen que los polimorfismos del gen de la IL-1 están fuertemente asociados con la rinitis alérgica en pacientes europeos no asmáticos. Demuestran mayor riesgo de rinitis alérgica en los homocigotos para el alelo G de la IL-1A (OR = 2,8), los heterocigotos para IL-1B (OR = 2,8) y los homocigotos para el alelo 2 de la IL-1RN (OR = 2,8).

CD-14. Muchos estudios genéticos han evidenciado ligamiento de los fenotipos relacionados con la atopia y el cromosoma 5q31. En esta región se encuentran varios genes candidatos para la atopia, como las citoquinas Th2 IL-4, IL-5 e IL-13, así como el CD14, un receptor multifuncional para componentes lipopolisacáridos de la pared celular bacteriana. Diversos estudios han relacionado polimorfismos del gen CD14 con niveles elevados de IgE total, y se ha descrito la asociación entre rinitis alérgica y polimorfismos en el gen CD14.[18] Sin embargo, un reciente estudio multicéntrico realizado en Alemania no ha encontrado asociaciones del polimorfismo C-159T del CD14 con asma, dermatitis atópica, rinitis o niveles de IgE total o específica.[19] Tampoco se pudo confirmar esta asociación en el estudio de búsqueda amplia del genoma de Nieters et al.[7]

HLA-clase II (HLA-DR, -DQ, -DP). Las moléculas del complejo de histocompatibilidad de clase II regulan las respuestas IgE específicas a antígeno. Se ha investigado mucho sobre la relación entre el HLA de clase II y la sensibilización a varios alergenos. Dado el polimorfismo de los genes HLA y la heterogeneidad genética, muchos de los resultados han sido controvertidos. Lara-Márquez et al. describieron la asociación de sensibilización a ácaros en asmáticos con el haplotipo HLA-DRB*1101, DQA*0501 y DQB1*0301 en la población de Venezuela. Torres-Galván et al. demostraron ligamiento de sensibilización a ácaros con HLA-DRB1, -DQA1 y -DQB1 en la población española. Donfack et al. encontraron que el alelo HLA-DRB1*01 se asocia con sensibilización a cucaracha en *Hutterites*.

Wang et al.[20] demostraron la importancia de los genes HLA-DQA1 y HLA-DQB1 en el desarrollo de sensibilización a *Artemisia* en sujetos con rinitis alérgica. Los alelos HLA-DQA1*0201 y -DQB1*0602 serían un factor de protección y -DQA1*0302 podría ser un factor de susceptibilidad para la rinitis alérgica inducida por polen de *Artemisia*. En un estudio previo, estos mismos autores encontraron que los alelos HLA-DRB1*0301.2 y -DRB4*0101 podrían disminuir el riesgo de desarrollar rinitis alérgica por polen de *Artemisia*.[21]

En un grupo de pacientes alérgicos al polen de ambrosía se encontró una asociación significativa entre la presencia de un haplotipo específico y un fenotipo clínico particular; el haplotipo HLA-B7, -SC31, -DR2 se encontró casi exclusivamente en asmáticos, mientras que el haplotipo HLA-B8, -SC0I, -DR3 fue más frecuente en pacientes que sólo padecían rinitis.[22]

Limitaciones de los estudios genéticos de la enfermedad alérgica

La ausencia de definiciones exactas de asma, dermatitis atópica o rinitis ha contribuido a la falta de replicación observada en los estudios de ligamiento. Una aproximación más útil, pero todavía problemática, ha sido la realización de ligamientos a fenotipos intermedios (HRB, función pulmonar, reactividad cutánea a neumoalergenos, niveles de IgE total y específica). Los datos inconsistentes entre los diferentes estudios también podrían ser explicados

por el factor de confusión de la heterogeneidad genética, penetrancia incompleta, así como por las limitaciones para tener en cuenta las interacciones gen-gen, así como las interacciones gen-ambiente, que pueden dar lugar a diferentes expresiones de la enfermedad. Estudios más amplios, prospectivos y multicéntricos podrían ayudar al mejor entendimiento de los factores de riesgo genéticos y ambientales de la enfermedad alérgica.

GENÉTICA DE LA POLIPOSIS NASAL

Aunque la patogenia de la poliposis nasal sigue siendo desconocida, algunos investigadores han sugerido que podría existir un factor genético implicado.

Estudios familiares

Greisner y Settipane[23] describen que el 14% de los pacientes con poliposis nasal tiene una historia familiar positiva de poliposis nasal y, de éstos, más del 50% tienen un familiar de primer grado con la enfermedad.

Estudios de genes candidatos

HLA. Para determinar un posible componente genético en la patogenia multifactorial de la poliposis nasal, se han llevado a cabo algunos estudios de ligamiento con genes candidatos del sistema HLA. Moloney y Oliver[24] han descrito un aumento de la incidencia de HLA-A1B8 en pacientes con poliposis nasal, pero sólo para el subgrupo de pacientes con asma e intolerancia a la aspirina. Esta asociación no pudo ser demostrada en un estudio posterior de Luxemberg et al.,[25] que, sin embargo, descubrieron un incremento en el infrecuente fenotipo HLA-A74 en los pacientes con poliposis nasal. Con posterioridad, Molnar-Gabor et al.[26] realizaron un estudio en el que encontraron una frecuencia significativamente mayor de haplotipo HLA-DR7 en pacientes con tríada ASA, no pudiendo establecer ninguna asociación entre los alelos de HLA de clase II y la poliposis nasal aislada.

IL-1A. Karjalainen et al.[27] han descrito una asociación entre el genotipo IL1A con la poliposis nasal en pacientes asmáticos, apuntando el posible papel de la IL-1a como modulador inflamatorio en la patogenia de esta enfermedad.

Gen regulador de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Dado que la poliposis nasal constituye uno de los rasgos fenotípicos de la Fibrosis Quística (FQ), se han llevado a cabo algunos estudios para determinar si mutaciones en el gen regulador de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) podrían jugar un papel en la formación de pólipos nasales en pacientes sin FQ. En 1991[28] se realizó un estudio con 7 pacientes afectos de poliposis nasal sin historia de FQ y se observó una sobreexpresión del G551D con respecto a la población general; sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se encontró una mutación del gen CFTR.

Para verificar esta hipótesis, se secuenciaron los exones del gen CFTR en un paciente con poliposis nasal eosinofílica sin historia personal o familiar de FQ, sin que se detectaran ninguna mutación o delección en los exones CFTR.[29] En otro estudio en el que se evaluaron 55 pacientes con poliposis nasal grave, sin otras manifestaciones clínicas sugestivas de FQ, se identificaron dos mutaciones del gen, pero sin expresión significativamente superior a la de la población general.[30] Por lo tanto, no se pudo afirmar categóricamente que haya una discreta asociación entre mutación del CFTR y poliposis nasal.

Los resultados de los diferentes estudios son contradictorios; sin embargo, todos demuestran que la gran mayoría de los pacientes con poliposis no tienen inactivación del gen CFTR, lo que sugiere que deben estar implicados otros factores genéticos y ambientales en la patogenia de la enfermedad.

Expresión de genes en la mucosa de los pólipos nasales

En un reciente estudio de Fritz et al.[31] estudiaron la expresión de genes en la mucosa nasal de 20 pacientes con poliposis nasal y rinitis alérgica. El hallazgo más significativo de este estudio fue la sobreexpresión de mammaglobina en la mucosa del pólipo.

El gen de la mammaglobina, un gen de función desconocida asociado con neoplasia de mama, podría estar relacionado con el crecimiento del pólipo y la metaplasia escamosa. La estrecha proximidad física del gen (11q13.1) con el loci genético implicado en la atopia y el asma sugiere que podrían haber sido parte de un supergen que habría evolucionado en diversos genes diferentes con funciones distintas, pero relacionadas. También se encontró una expresión diferencial incrementada en el grupo de poliposis nasal de otros genes que se han descrito en asociación con enfermedades malignas (lipofilina B, glutation S-transferasas y las kalikreínas, biomarcadores de cáncer de pulmón, ovario y próstata). Esto sugiere que el crecimiento de los pólipos podría compartir características con el crecimiento descontrolado de las células neoplásicas. Los genes típicamente asociados con mediadores inflamatorios también estaban diferencialmente expresados, incluyendo el gen que codifica para la prostaglandina D_2 sintasa.

En resumen, la poliposis nasal es probablemente una enfermedad multifactorial poligénica en la que, además de los factores genéticos expuestos, estarían otros muchos implicados, como factores inflamatorios, infecciosos y alérgicos. Serán necesarios muchos más estudios para su definición.

GENÉTICA DE LA RINOSINUSITIS CRÓNICA

A pesar de la frecuencia de la rinosinusitis crónica, la etiología y la patogenia de esta enfermedad todavía no es bien conocida, y se cree que son diversos los factores que están implicados en el desarrollo de la enfermedad.

Actualmente se dispone de datos que apoyan un probable papel de los factores genéticos en su etiología.

Estudios de agregación familiar

Se han publicado algunos estudios de agregación familiar que apuntan una base genética de la enfermedad. En Japón, Nakamura[32] examinó a 63 familias afectadas de rinosinusitis crónica y encontró que el 96,8% de los niños cuyos dos padres tenían la enfermedad sufría rinosinusitis; mientras que sólo el 46,6% de los niños cuyos dos padres eran normales tenía la enfermedad.

Genes candidatos

HLA. Apoyando el factor genético de esta enfermedad, Takeuchi et al.[33] han demostrado una frecuencia aumentada de antígeno HLA B54 en pacientes japoneses con rinosinusitis crónica de difícil control (Riesgo Relativo [RR] = 3,23). Este fenotipo HLA, que se encuentra específicamente en japoneses, pero no en caucásicos, también se ha asociado de forma significativa con el síndrome nasobronquial y la panbronquiolitis difusa. Un estudio previo con pacientes con rinosinusitis crónica no consiguió demostrar esta asociación.[34]

TNF-β. Se ha descrito la asociación entre el polimorfismo del gen TNF-β*2 y la rinosinusitis crónica en la población japonesa.[35] También se ha observado una frecuencia incrementada de este alelo en otras enfermedades inflamatorias como la sepsis grave, el asma infantil y pustulosis palmo-plantar. De acuerdo con Mizuki et al.,[36] hay un desequilibrio de ligamiento completo entre B54 y el alelo TNFB*2. Por lo tanto, los individuos con antígeno B54 estarían genéticamente determinados para presentar una mayor respuesta después de una infección o daño tisular, y estarían predispuestos a padecer rinosinusitis crónica. Este hallazgo explicaría parcialmente la predisposición genética de la población japonesa a la rinosinusitis crónica.

CFTR. Dado que la rinosinusitis crónica es un rasgo consistente de la Fibrosis Quística (FQ) y que la FQ atípica se puede manifestar como rinosinusitis crónica, se ha estudiado el papel que las mutaciones del gen CFTR podrían jugar en la susceptibilidad a la rinosinusitis aislada. Se han publicado dos estudios, uno en población adulta[39] y otro en población pediátrica,[38] en los que se demuestra un aumento en la incidencia de mutaciones del gen CFTR en pacientes con rinosinusitis crónica en los que se ha descartado FQ.

Los mecanismos por los que una disfunción del CFTR promueve la rinosinusitis crónica estarían en relación con el papel de CFTR en la inmunidad innata en la superficie del epitelio mucoso. Niveles de expresión más bajos de lo normal podrían comprometer la función del CFTR en la eliminación de ciertas bacterias patógenas como pseudomonas, conduciendo a una inflamación persistente. Se han descrito anormalidades en el gen CFTR en la rinosinusitis, el asma y la aspergilosis broncopulmonar alérgica, pero con una función residual suficiente para proteger contra el fenotipo clásico de la FQ.

A pesar de que anormalidades en el gen CFTR pueden jugar un papel menor en la patogenia de estas enfermedades, resultan predominantemente influidas por genes modificadores no-CFTR y factores ambientales.[39]

RESUMEN

Los fenotipos clínicos asociados a atopia, incluyendo la rinitis alérgica, no siguen un patrón de herencia mendeliana, lo que es característico de las enfermedades multifactoriales. La complejidad de la genética de la rinitis alérgica y los otros fenotipos relacionados con atopia (asma, dermatitis atópica, elevación de IgE total y específica) se refleja en el número creciente de regiones cromosómicas que muestran ligamiento, así como en las distintas variaciones genéticas en múltiples genes candidatos asociados. El análisis de los diferentes estudios ha planteado la hipótesis de la existencia de genes comunes para la enfermedad alérgica. Los datos limitados publicados sugieren que la mayoría de ligamientos y asociaciones entre los genes candidatos y los fenotipos relacionados con enfermedades alérgicas no son necesariamente específicos para asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica. Se ha especulado que los genes que son parte de una vía más general de la respuesta inmune o de la red inflamatoria jugarán un papel central en el global de los factores fisiopatológicos de la enfermedad alérgica, mientras que otros genes (potencialmente menores) podrían ser críticos en el fenotipo clínico específico.

Además, hay que tener en cuenta las limitaciones para valorar las interacciones gen-gen, así como las interacciones gen-ambiente, que pueden dar lugar a las diferentes expresiones de la enfermedad. Estudios más amplios, prospectivos y multicéntricos podrían ayudar al mejor entendimiento de los factores de riesgo genéticos y ambientales de la enfermedad alérgica.

El estudio genético de la poliposis nasal y la rinosinusitis crónica ha revelado la existencia de factores genéticos asociados en genes candidatos del sistema HLA, algunas citoquinas inflamatorias, así como asociaciones con mutaciones del gen CFTR. Los datos disponibles apuntan a que ambas son probablemente enfermedades multifactoriales poligénicas en las que, además de los factores genéticos asociados, habría otros muchos implicados, como factores inflamatorios, infecciosos y alérgicos. Serán necesarios muchos más estudios para su definición.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Feijen M, Gerritsen J, Postma DJ.** Genetics of allergic disease. Br Med Bull 2000;56:894-907.
2. **Toda M, Ono SJ.** Genomics and proteomics of allergic disease. Immunology 2002;106:1-10.
3. **Barnes KC.** Evidence for common genetic elements in allergic disease. J Alergy Clin Immunol 2000;106:S192-200.

4. **Barnes KC, Freidhoff LR, Nickel R, Chiu YF, Juo SH, Hiwaza N et al.** Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy. J Allergy Clin Immunol 1999;104:485-91.
5. **Haaegrup A, Bjerke T, Schoitz PO, Binderup HG, Dahl R, Kruse T.** Allergic rhinitis- a total genome-scan for susceptibility genes suggests a locus on chromosome 4p24-q27. Eur J Hum Genet 2001;9:945-52.
6. **Haaegrup A, Borglum AD, Binderup HG, Kruse TA.** Fine-scale mapping of type I allergy candidate loci suggests central susceptibility genes on chromosomes 3q, 4q y Xp. Allergy 2004;59:88-94.
7. **Nieters A, Linsestein J, Becker N.** Association of polymorphisms in Th1, Th2 cytokine genes with hayfever and atopy in a subsample of EPIC-Heidelberg. Clin Exp Allergy 2004;34:346-53.
8. **Kruse S, Kuehr J, Moseler M et al.** Polymorphisms in the IL 18 gene are associated with specific sensitization to common allergens and allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2003;111:117-22.
9. **Kurz T, Strauch K, Heinzmann A, Braun S, Jung M, Ruschsendorf F et al.** A European study on the genetics of mite sensitization. J Allergy Clin Immunol 2000;106:925-32.
10. **Koppelman GH, Stine OC, Xu J, Howard TD, Zheng SL, Kauffman HF et al.** Genome-wide search for atopy susceptibility genes in Dutch families with asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109:498-506.
11. **Noguchi E, Shibasaki M, Arinami T et al.** Association of asthma and the IL-4 promoter gene in Japanese. Clin Exp Allergy 1998;28:449-53.
12. **Yokouchi Y, Nukaga Y, Shibasaki M et al.** Significant evidence for linkage of mite-sensitive childhood asthma to chromosome 5q31-q33 near the interleukine 12 B locus by a genome wide search in Japanese families. Genomics 2000;66:152-60.
13. **Nieters A, Bems S, Becker N.** Cross-sectional study on citokne polymorphism, cytokine production after T-cell stimulation and clinical parameters in a random sample of a German population. Hum Genet 2001;108:241-8.
14. **Wang M, Xing ZM, Lu C, Ma YX, Yu DL, Yan Z, Wang SW, Yu LS.** A common IL-13 arg130-to-gln single nucleotide polymorphism among Chinese atopy patients with allergic rhinitis. Hum Genet 2003;113:387-90.
15. **De Meo DL, Lange C, Silverman EK, Senter JM, Drazen JM et al.** Univariate and multivariate familiy-based association analysis of the IL-13 ARG130Gln polymorphism in the Childhood Asthma Management Program. Genet Epidemiol 2002;23:335-48.
16. **Liu X, Nickel R, Beyer K, Whan U, Ehlrich E, Freidhoff LR et al.** An IL-13 coding region variant is associated with a high total serum IgE level and atopic dermatitis in the German multicenter atopy study (MAS-90). J Allergy Clin Immunol 2000;106:167-70.
17. **Joki-Erkkila VP, Karjalainen J, Hulkkonen J, Pessi T, Nieminen MM, Aromaa A et al.** Allergic rhinitis and polymorphisms of the interleukine 1 gene complex. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91:275-9.
18. **Koppelman GH, Reijmerink NE, Colin Stine O et al.** Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:965-9.
19. **Sengler C, Haider A, Sommerfeld C, Lau S, Baldini M, Martinez F, Wahn U et al.** Evaluation of the CD14 C-159T polymorphism in the German Allergy Study Cohort. Clin Exp Allergy 2003;33:166-9.
20. **Wang M, Xing ZM, Yu DL, Yang Z, Yu LS.** Association between HLA class II locus and

the susceptibility to Artemisia pollen-induced allergic rhinitis in Chinese population. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:192-6.

21. **Xing Z, Yu D.** Linkage of allergic rhinitis with HLA-DRB alleles polymorphism. J Clin Otorhinolarygol (China) 2001;15:199-201 (abstract).
22. **Blumenthal M, Marcus-BagleyD, Awdeh Z, Johnson B, Yunis EJ, Alper CA.** HLA-DR2, [HLA-B7, SC31, DR2], and [HLA-B8, SCOI, DR3] haplotypes distinguish subjects with asthma from those with rhinitis only in ragweed pollen allergy. J Immunol 1992;148:411-6.
23. **Greisner W, Settipane G.** Hereditary factor for nasal polyps. Allergy Asthma Proc 1;17:283-6.
24. **Moloney J, Oliver R.** HLA antigens , nasal polyps and asthma. Clin Otolaryngol 1980;5:183-9.
25. **Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofmann T, lang-Loidolt D.** HLA patterns in patients with nasal poliposis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000;257:137-9.
26. **Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A.** HLA-DRB1, -DQA1, y DQB1 genotypes in patients with nasal poliposis. Laryngoscope 2000;110:422-5.
27. **Karjalainen J, Joki-Erkkilä VP, Hulkkonen J, Pessi T, Nieminen MM, Aromaa A et al.** The IL1A genotype is associated with nasal poliposis in asthmatic adults. Allergy 2003;58:393-6.
28. **Burger J, Macek M Jr, Stuhrmann M et al.** Genetic influences in the formation of nasal poliposis. Lancet 1991;337:974.
29. **Bucholtz GA, Ejercito VS, Burmester JK.** The cystic fibrosis conductance regulador gene exone sequence is normal in a patient with edematous eosinophilic nasal poliposis. Am J Rhinol 1999;13:221-3.
30. **Irving RM, McMahon R, Clark R, Jones NS.** Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in severe nasal polyposis. Clin Otolaryngol 1997;22:519-21.
31. **Fritz SB, Terrel JE, Conner ER, Kukowska-Latallo J, Baker JR.** Nasal mucosal gene expresion in patients with allergic rhinitis with and without nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2003;112:1.057-63.
32. **Nakamura O.** Pediatric chronic sinusitis and genetic factors. Oto-Rhino-Laryngology (Tokyo) 1974;Supl 1:25-43.
33. **Takeuchi K, Majima Y, Shimizu T, Ukai K, Sakakura Y.** Analysis of HLA antigens in Japanese patients with chronic sinusitis. Laryngoscope 1999;109:275-8.
34. **Suzaki H, Ichimura K, Kudoh S et al.** Clinical observation in sinobronchial syndrome from a viewpoint of otorhinolaryngology. J Jpn Broncoesophagol Soc 1987;38:181 (abstract).
35. **Takeuchi K, Majima Y, Sakakura Y.** Tumor necrosis factor gene polymorphism in chronic sinusitis. Laryngoscope. 2000;110:1.711-4.
36. **Mizuki N, Inoko H, Sugimura K et al.** RFLP analysis in the TNF-beta gene and the susceptibility to alloreactive NK cells in Behçet's disease. Invest Ophtalmol Vis Sci 1992;33:3.084-90.
37. **Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Togias A,Proud D, Zeitlin PL, Cutting GR.** Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. JAMA 2000;284:1.814-9.
38. **Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauer B, Chatila TA.** Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. Pediatrics 2002;109: E13.
39. **Noone PG, Knowles R.** CFTR-opathies: disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. Respir Res 2001;2:328-32.

40. www.the-scientist.com.
41. **Holgate S.** Base genética de las enfermedades alérgicas. En: Alergia. 2ª edición. Harcourt editores.
42. **Barnes C et al.** Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy.

CAPÍTULO 15

Modelos animales de sinusitis y de rinitis

Eduard Prades, José María Guilemany, Juan José Sanz, Manuel Bernal, Joaquim Mullol

"Aunque el conejo como modelo animal ha sido útil para emular la enfermedad nasosinusal en el hombre, la relativa falta de reactivos experimentales y la dificultad de manipulación genética de estos animales hace necesario el traslado de la investigación hacia modelos murinos".
Jacob y Chole, 2001[1]

INTRODUCCIÓN

Desde que en 1928 Knowlton y McGregor publicaron el primer estudio sobre regeneración de la mucosa nasosinusal, se han utilizado diferentes especies de animales para el estudio de la fisiopatología inflamatoria e infecciosa de los senos paranasales (figura 1). En 1933, Hilding publicó el primer modelo de sinusitis en conejos. Desde ese momento, el conejo, y en menor grado el perro, se convirtieron en los animales de experimentación de referencia en el estudio de las rinosinusitis. En 1985, Kumlien y sus colaboradores del instituto Karolinska (Suecia) publicaron un modelo experimental de sinusitis en conejos mediante el sellado del ostium del seno maxilar. La técnica quirúrgica utilizada consistía en la apertura de la cara anterior del seno maxilar del conejo a través de una incisión externa, a través de la cual sellaban el ostium. Este modelo fue introducido en España por Melgarejo en 1994. En la actualidad, tal y como subrayan Jacob y Chole (2001), existe la necesidad de introducir modelos murinos dada la enor-

Figura 1
Animales de experimentación.
Vemos varios animales de experimentación: el ratón Balb c (1), la cobaya o guinea pig (2), el conejo blanco New Zealand (3) y el cerdo (4).

me cantidad de posibilidades que ofrecen, desde la evaluación inmunológica hasta la manipulación genética de los mismos.[1-5]

Desde la segunda mitad del siglo XX, el desarrollo de modelos de rinitis alérgica ha utilizado hurones, cerdos, chimpancés y perros. En la actualidad, las especies más utilizadas son las ratas, las cobayas y los ratones (figura 1). En 1970, Assem describe la inhibición de síntomas nasales mediante tratamiento con cromoglicato sódico en animales de experimentación. En 1986, Muranaka demuestra el efecto coadyuvante del DEP (*Diesel Exhaust Particles*) en ratones sensibilizados con ovoalbúmina mediante la determinación de IgE. Diez años más tarde, Watanabe realiza el primer análisis de Interleuquinas (IL-4) en un modelo murino de rinitis alérgica. La posibilidad de este análisis permite nuevos enfoques terapéuticos como la utilización de anticuerpos anti-IL-4 o anti-IgE. En 1998, van de Rijn realiza un modelo de rinitis alérgica en ratones deficitarios (*knockout*) para el gen de la IgE (IgE-/-) y un modelo transgénico con expresión activa de IL-5. Tanto la detección de citoquinas como la posibilidad de la generación de ratones transgénicos y *knockout* abre nuevas posibilidades al acercamiento a la fisiopatología de la mucosa nasosinusal.[6-9]

MODELOS ANIMALES DE RINOSINUSITIS INFECCIOSA

Definir correctamente el cuadro de rinosinusitis no es fácil. La visión más ampliamente aceptada considera la rinosinusitis como la inflamación de la mucosa sinusal asociada a la inflamación de la mucosa nasal, con la eventual presencia de cambios igualmente inflamatorios en las estructuras óseas subyacentes.

Los principales mecanismos etiopatogénicos que intervienen en la aparición de rinosinusitis son la obstrucción del ostium por edema, la alteración del barrido

ciliar y el estado inmunológico del paciente. La causa habitual del edema del ostium parecen ser los virus, que secundariamente pueden dar lugar a sobreinfecciones por bacterias como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*. Ambas bacterias representan la etiología más frecuente de las sinusitis bacterianas en la especie humana. Otros factores relacionados con un mayor riesgo de sinusitis son el estado alérgico, los contaminantes y los hongos.[10]

El diagnóstico de rinosinusitis se basa en la clínica, la exploración física y las pruebas de imagen si fueran necesarias. Esta clínica consiste habitualmente en presión facial, rinorrea, cefalea, tos y congestión nasal.

Como hemos subrayado, el bloqueo del ostium tras la infección viral es un mecanismo básico para la aparición de rinosinusitis. La mayoría de modelos animales de rinosinusitis bacterianas utilizan métodos mecánicos de obstrucción del ostium. Entre los diferentes materiales que se han utilizado para la obstrucción, cabe mencionar el algodón, el gelfoam, el histocril, el cianoacril y la cera de hueso. Entre todos los modelos animales disponibles en la literatura, el modelo animal más utilizado es la rinosinusitis aguda maxilar en conejos. Esto se debe a que los conejos poseen un seno maxilar de tamaño manejable y accesible a la cirugía, además de la presencia de un ostium accesible y obstruible, lo que le dota de gran similitud al seno maxilar humano. El agente microbiano utilizado en la mayoría de los modelos es el *Streptococcus pneumoniae*. La clínica y la exploración física de la rinosinusitis son difícilmente evaluables en animales. La mayoría de los estudios revisados utilizan el cultivo del empiema sinusal como prueba diagnóstica. La anatomía patológica de la mucosa resecada se utiliza para evaluar la capacidad lesiva de las bacterias estudiadas y la respuesta del tejido a la infección. Finalmente, los estudios con tomografía computarizada permiten objetivar la ocupación de los senos (figura 2).[11,12]

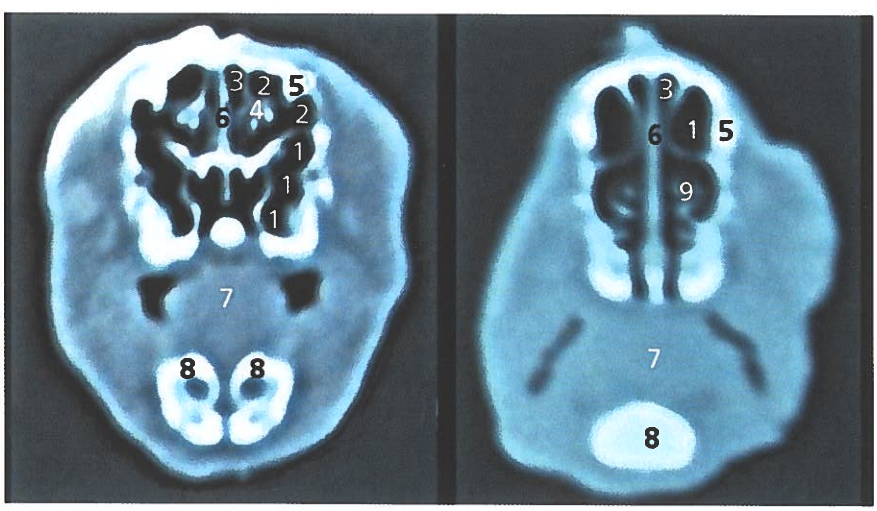


Figura 2
TAC coronal de los senos paranasales del conejo. En el corte posterior (imagen izquierda) se identifican el seno maxilar (1), el seno etmoidal (2), el techo de la fosa nasal (3), concha nasal media y endoturbinales (4), hueso incisivo (5), septo nasal (6), musculatura lingual (7) y cuerpo mandibular (8). En el corte más anterior (imagen derecha) vemos la concha nasal ventral (9).

Para la obliteración del ostium maxilar del conejo (figura 3) se utiliza una técnica quirúrgica tipo Caldwell-Luc. Esta técnica quirúrgica consiste en la apertura de una ventana en la cara antero-superior del seno maxilar del conejo que permita una buena visión del ostium (4-5 mm de diámetro). Esta ventana debe realizarse en el punto coincidente con los 15 mm anteriores a sutura nasofrontal y los 5 mm laterales a la línea media tal y como describe Kumlien. Para el trabajo quirúrgico es necesario el uso de material de fresado de hueso y un microscopio óptico.[13]

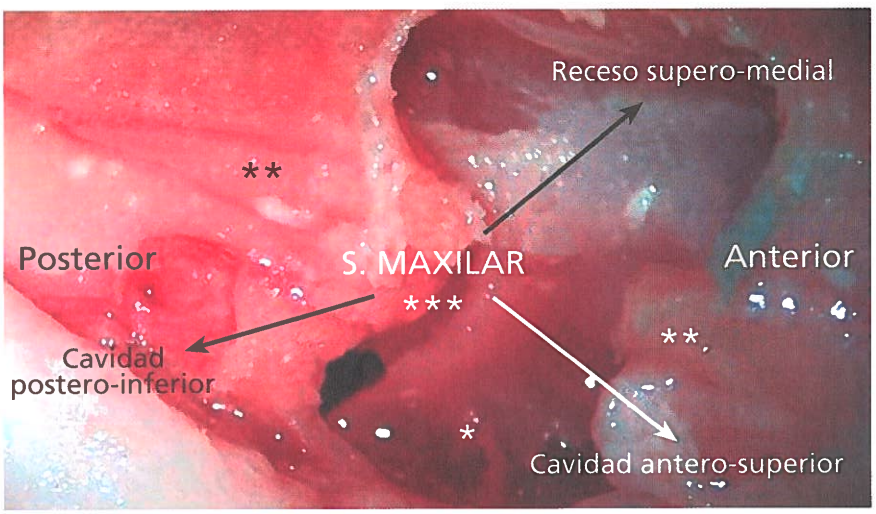


Figura 3
Seno maxilar de conejo en una visión lateral. Vemos las tres cavidades descritas por Kumlien y Stierna. Observamos también el septo membranoso intercavitario (*), el proceso incisivo (**) y el ostium (***).

No hay descritos en la literatura modelos animales de sinusitis bacteriana que cumplan los criterios temporales de rinosinusitis crónica (>12 sem). Sin embargo, existen modelos de rinosinusitis subaguda (>4 sem, <12 sem), y varios modelos de rinosinusitis aguda (<4 sem) que utilizan bacterias implicadas típicamente en rinosinusitis crónica del ser humano. Tampoco existen modelos animales de rinosinusitis fúngica ni estudios del efecto de los alergenos y polucionantes sobre el ostium sinusal, aunque sí existen modelos de rinosinusitis alérgica, que se tratarán en el siguiente apartado.

En la tabla 1 se presentan cuatro estudios que utilizan conejos albinos de la raza *New Zealand white rabbit*. En los tres primeros, la obliteración del ostium maxilar con un material protésico, asociada a la presencia de gérmenes, garantiza la infección más allá de los 28 días en la mayoría de los conejos. Por el contrario, el artículo de Kim et al. evalúa la capacidad de algunas toxinas para favorecer la rinosinusitis mediante disminución de aclaramiento mucociliar. El modelo de rinosinusitis en animales de Chole utiliza Merocel para el taponamiento de las fosas nasales.[14]

Tabla 1. Modelos animales de sinusitis

Referencia	Czaja et al.	Bolger et al.	Berglof et al.	Kim et al.	Jacob et al.
N (número de animales)	13	17	33	10	21
Animal de experimentación	*New Zealand White rabbit*	*New Zealand White rabbit*	*New Zealand White rabbit*	*New Zealand White rabbit*	C57BU6 mice
Peso (kg)	3-5	3-4	7,7-9,6	1,6-3	-
Solución inoculada (dosis)	*S. pneumoniae* (10° UFC)	*B. bronchiseptica*	*P. aeruginosa* (10° UFC)	Betatoxina estafilocócica (2 U/mL)	*B. fragilis* (10° UFC)
Oclusión de ostium maxilar	Tapones de algodón	*Hystacrylate glue*	*Cyanoacrylate glue*	No	Merocel®
Duración de la sinusitis (días)	42	28	28	7	28
Evaluación de resultados	ME	MO	MO	MO	MO
Resultados	Defectos estructurales de los cilios, desorientación de los campos de cilios	Infiltrado PMN en mucosa y lámina propia con fibrosis de glándulas	Diferentes grados de descamación epitelial, pólipos, atrofia glandular, células caliciformes	Infiltración epitelial, pérdida de cilios, ulceración epitelial	Infiltración de la submucosa con adelgazamiento epitelial, células caliciformes y fibrosis

Modelos experimentales

Czaja et al. demuestran alteraciones en la motilidad y la morfología de los cilios tras la infección por *Streptococcus pneumoniae*. Los autores inoculan una solución Krebbs-Ringer que contiene 10^8 UFC (Unidades Formadoras de Colonias) de *Streptococcus pneumoniae* en el seno maxilar de conejos a los que se ha ocluido previamente el ostium mediante un tapón de algodón. Tras 6 semanas de infección, se interviene a los conejos y se evalúan las alteraciones de la Frecuencia de Batida Ciliar (CBF) mediante microscopía óptica y las alteraciones morfológicas de los cilios mediante microscopía electrónica. La frecuencia de batida ciliar tras 6 semanas de infección bacteriana es de 8,5 Hz frente a los 11,75 Hz del grupo control. Las alteraciones morfológicas detectadas son: el porcentaje de cilios con pérdida de más del 50% de la membrana axonémica (28 *versus* 6% en el grupo control), el porcentaje de cilios con vesículas en la membrana axonémica (22 *versus* 6% en el grupo control); y el porcentaje de cilios con angulación mayor a 25 grados respecto al plano mucoso (20 *versus* 2% en grupo control). Estas alteraciones morfológicas se correlacionan con una disminución de CBF. No obstante, a pesar de que el autor propone un modelo de rinosinusitis crónica, el periodo estudiado, cuarenta y dos días, corresponde a la definición de sinusitis subaguda.[15]

Berglof et al. concluyen que un microorganismo contaminante como la *Bordetella bronchiseptica* tiene poder patógeno y que la mala permeabilidad del ostium se relaciona con infecciones rinogénicas. Los autores de este estudio evalúan la anatomía patológica de conejos contaminados por *Bordetella bronchiseptica* a las 2 semanas de la obstrucción del seno maxilar con histoacril. Los cortes histológicos de la mucosa sinusal informan de la presencia de un infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares en la mucosa y la lámina propia, que se acompaña de fibrosis de las glándulas. Un examen complementario de biopsias del pulmón demuestra la presencia de infiltrados focales alveolares y perivasculares. De este modo, relacionan la inflamación de las vías aéreas superiores con la inflamación de las vías aéreas inferiores.[10]

En el tercer estudio, Bolger et al. describen las diferentes etapas histopatológicas de la infección por *Pseudomona aeruginosa* en el seno maxilar del conejo. Este modelo de rinosinusitis intenta simular la rinosinusitis crónica en el hombre, resistente al tratamiento médico y quirúrgico habitual. Las rinosinusitis crónicas, en la especie humana, suelen estar causadas por bacilos gramnegativos y pueden afectar incluso a pacientes inmunocompetentes. Los autores del estudio evalúan la anatomía patológica de los conejos inoculados con *Pseudomona aeruginosa* (10^8 UFC) a los 4, 14, 21 y 28 días, y la comparan con las histologías respectivas tras la inoculación de *Streptococcus pneumoniae*, *Bacterioides fragilis* y *Staphylococcus aureus*. El examen histológico que recoge Bolger en su estudio incluye los grados (puntuados de 1 a 3) de: poliposis, descamación epitelial, fibrosis de la lámina propia, reacción ósea, involución glandular y aparición de células caliciformes. En los resultados publicados, la rinosinusitis por *Pseudomona aeruginosa* obtiene mayores puntuaciones para todas las características histológicas desde los 14 días de estudio que se mantiene a los 21 y 28 días. La oclusión del seno maxilar, en este caso, se realiza a expensas de etil-2-cianocril.[11]

El estudio de Kim et al. demuestra que el *Staphylococcus aureus* produce toxinas capaces de disminuir la Frecuencia de Batida Ciliar (CBF) durante una rinosinusitis. Estos datos son concordantes con estudios realizados con bacterias como *Pseudomona aeruginosa* o *Haemophilus influenzae* que obtienen ciliostasis temporal en células de mucosa nasal humana. Los autores de este estudio determinan la anatomía patológica de muestras de la mucosa del seno maxilar de conejos a los 7 días de estimulación con betatoxina. Durante la obtención de las muestras se identifica secreción purulenta en el interior de todos los senos maxilares de conejos inoculados con betatoxina (2 U/mL). Los resultados del estudio informan de una pérdida de cilios, diferente grado de inflamación tisular y zonas de ulceración epitelial.[12]

En el año 2001, el grupo de investigación de Chole publica el primer modelo murino de rinosinusitis crónica. Para el estudio se utilizan veintiún ratones de 6 semanas de edad que son sometidos a taponamiento nasal con merocel, inoculación de *Bacterioides fragilis* o ambos. Los ratones son examinados a las 4

semanas para evidenciar la inflamación histológica. Los ratones sometidos a taponamiento nasal con merocel con o sin inoculación de *Bacterioides fragilis* presentan criterios histológicos de inflamación crónica de la mucosa sinusal, aunque no cumplen los criterios temporales de sinusitis crónica. El examen histológico de los senos patológicos demuestra adelgazamiento epitelial, hiperplasia de células caliciformes, infiltrado inflamatorio y fibrosis nasosinusal. Por el contrario, los senos control operados y los senos inoculados con bacterias solamente no difieren significativamente de los senos de animales normales.

En la descripción anatómica complementaria de los senos paranasales de ratones normales, se describen: tabique, cornetes, seno maxilar y celdillas etmoidales en presencia de epitelio respiratorio.[14]

Cuantificación de variables

Anatomía patológica. Para la evaluación de los cambios histológicos que suceden en la mucosa sinusal del conejo se han usado dos técnicas diferentes. Algunos autores obtienen una muestra de mucosa aislada del seno infectado, lo cual les permite un análisis histológico evitando el uso de sustancias descalcificadoras. Otros autores realizan un análisis histológico mediante cortes que incluyen hueso previamente descalcificado. Las muestras obtenidas se mantienen en formol y se tiñen habitualmente con hematoxilina y eosina.[10-12]

Estudio microbiológico. La mayoría de los estudios revisados utilizan el cultivo del empiema sinusal como prueba diagnóstica. Para el cultivo de microorganismos aerobios se utilizan agar McConkey o agar sangre, y para el cultivo de microorganismos anaerobios se han utilizado medios apropiados como Gas pack®. Las preparaciones se incuban a 37°C durante 24-48 horas.[10,11]

Frecuencia de Batida Ciliar (CBF). Para determinar la frecuencia de batida ciliar se utiliza un microscopio invertido con una magnificación x1.000 acoplada a una cámara. Mediante este sistema se detectan los cambios de refracción de la luz que se contabilizan como CBF o número de ciclos de batida ciliar por segundo (Hz).[12]

MODELOS ANIMALES DE RINITIS ALÉRGICA

La rinitis alérgica es un proceso de alergia mediado por anticuerpos del tipo IgE (Immunoglobulina E) que se asocia a una inflamación nasal de intensidad variable. El estudio de los mecanismos implicados en la rinitis alérgica se basa en el análisis de la secreción y la histopatología de la mucosa tras la estimulación alergénica de pacientes en periodo asintomático. Los resultados obtenidos en los pacientes estudiados permiten conocer la importancia de los mediadores bioquímicos y celulares en esta patología (figura 4). La manipulación de estas vías mediante nuevos fármacos o productos de investigación se realiza en animales de experimentación por razones éticas.

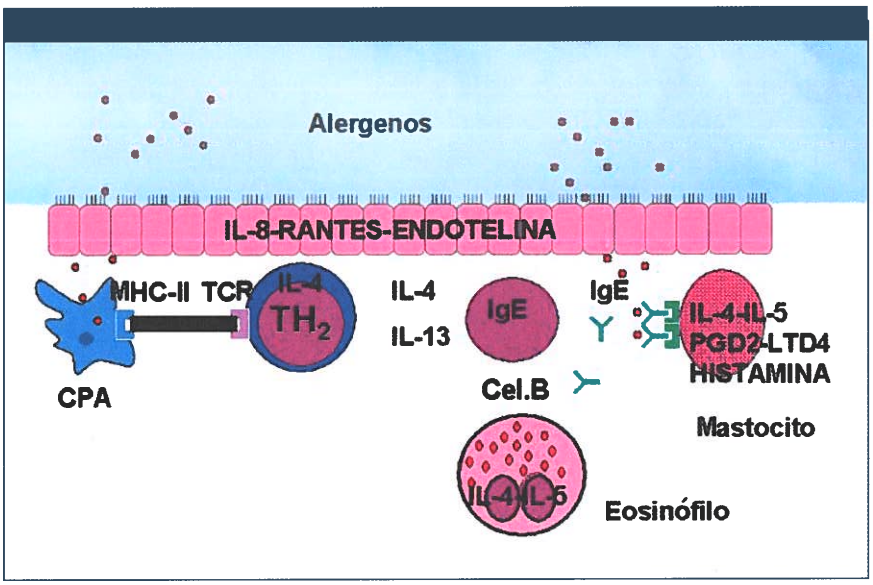


Figura 4
Inmunología de la rinitis alérgica.
Los alergenos son captados por una Célula Presentadora de Antígenos (CPA). CPA interacciona con linfocitos TH2 mediante el receptor de histocompatibilidad tipo II (MHC-II) y el Receptor de Células T (RCT). Tanto IL-4 como IL-13 parecen ser imprescindibles en la activación de la síntesis de IgE en los linfocitos B. La unión de IgE a la superficie del mastocito produce la liberación de mediadores preformados como la histamina y mediadores lipídicos como PGD_2 y LTD_4. La histamina y la endotelina generan la mayor parte de síntomas de la rinitis, aunque no todos ni de forma exclusiva. Las PG y los LT parecen tener un papel prominente en el bloqueo nasal. La activación del eosinófilo se acompaña de la liberación de gránulos que contienen MBP, ECP, EDN y EPX. IL-8 y RANTES incrementan el reclutamiento.

Hasta el año 2003 las especies de animales que se han utilizado en la experimentación de la rinitis alérgica son ratas, cobayas y ratones. El alergeno utilizado en la mayoría de estos modelos animales es la ovoalbúmina.[16] Como vemos en la tabla 2, gran parte de los autores utiliza ratas o ratones estimulados con dosis variables de ovoalbúmina. Autores como Sugimoto y Inoue utilizan una Dosis Total de Ovoalbúmina (DTOVA) por rata Wistar de 9,6 mg, mientras que Fu utiliza una dosis total de ovoalbúmina por rata SD (*Sprague Dawley*) de 8,64 mg. También existen diferencias en el tiempo de sensibilización con un rango de 21 a 42 días. En los grupos control de tres de los cinco estudios representados en la figura 5 se observa que las medias de estornudos son inferiores a las medias de los movimientos de hocico. Sorprendentemente, los grupos estimulados durante periodos largos (42 días) obtienen mayor incremento de los estornudos que los grupos estimulados durante periodos cortos (21 días). A pesar de que algún autor ya ha señalado este efecto en la estimulación prolongada, no creemos que se puedan extraer conclusiones.[17-20]

Modelos experimentales

El estudio de Sugimoto et al. utiliza ratas Wistar de 6-8 semanas de vida que son inoculadas con ovoalbúmina de forma sistémica (1 mg/mL) y seguidamente de forma tópica (1 mg/mL, 0,01 mL) sobre la mucosa nasal. Este estímulo produce síntomas de rascado y estornudos que se contabilizan durante 30 minutos según el método de Narita. Este método les permite evaluar la relación entre las dosis de antihistamínicos y la mayor o menor supresión de la sintomatología. Los antihistamínicos evaluados son clorfeniramina, ketotifen, astemizol y epinastina. Los resultados con clorfeniramina demuestran que requiere dosis inferiores para la inhibición de los estornudos. De forma opuesta, el astemizol inhibe el picor nasal a dosis inferiores.

Tabla 2. Modelos animales de rinitis alérgica

Referencia	Sugimoto et al.	Inoue et al.	Fu et al.	Ikeda et al.	Saito et al.	Saito et al.*	Kayasuga et al.*
N (número de animales)	22	22	8	-	30	40	-
Animal de experimentación	Rata Wistar	Rata Wistar	Rata SD	Ratón	Ratón	Ratón	Ratón
Edad de los sujetos al inicio del estudio (semanas)	6-8	7	-	6	8-10	8-10	-
Peso de los sujetos al inicio del estudio (g)	-	190-220	180-220	20-23	-	-	15-22
Dosis de ovoalbúmina en administración sistémica (mg/mL)	1	1	1	0,1	0,04	0,04	0,1
Dosis de ovoalbúmina en administración local (mg/mL)	0,01	0,02	0,02	0,01	0,5	0,5	0,05
Dosis total de ovoalbúmina administrada durante el estudio (mg)	9,56	9,56	8,64	1,1	3,16	6,56	0,50
Duración total del estudio (días)	42	42	21	28	28	35	25

De forma general, las dosis necesarias para la inhibición de los estornudos son 3-10 veces superiores a las necesarias para inhibir el picor nasal.[17]

El estudio de Inoue et al. utiliza ratas Wistar de 7 semanas de vida que son inoculadas con ovoalbúmina de forma sistémica (1 mg/mL) y seguidamente de forma tópica (1 mg/mL, 0,02 mL) sobre la mucosa nasal. Este estímulo produce síntomas de rascado y estornudos que se contabilizan durante 30 minutos según el método de Narita. Este método les permite evaluar la relación de las dosis de extracto alcohólico de menta y una mayor o menor supresión de la sintomatología. Los autores determinan que dosis iguales de extracto alcohólico de menta y tranilast (300 mg/Kg) disminuyen de forma significativa el número de estornudos y el picor nasal en las ratas tratadas. Un estudio complementario con solución de Evans instilada por vía femoral demuestra un aumento de permeabilidad nasal en los ratones sensibilizados. El tranilast, a igual dosis, es más efectivo en reducir la hiperpermeabilidad nasal.[18]

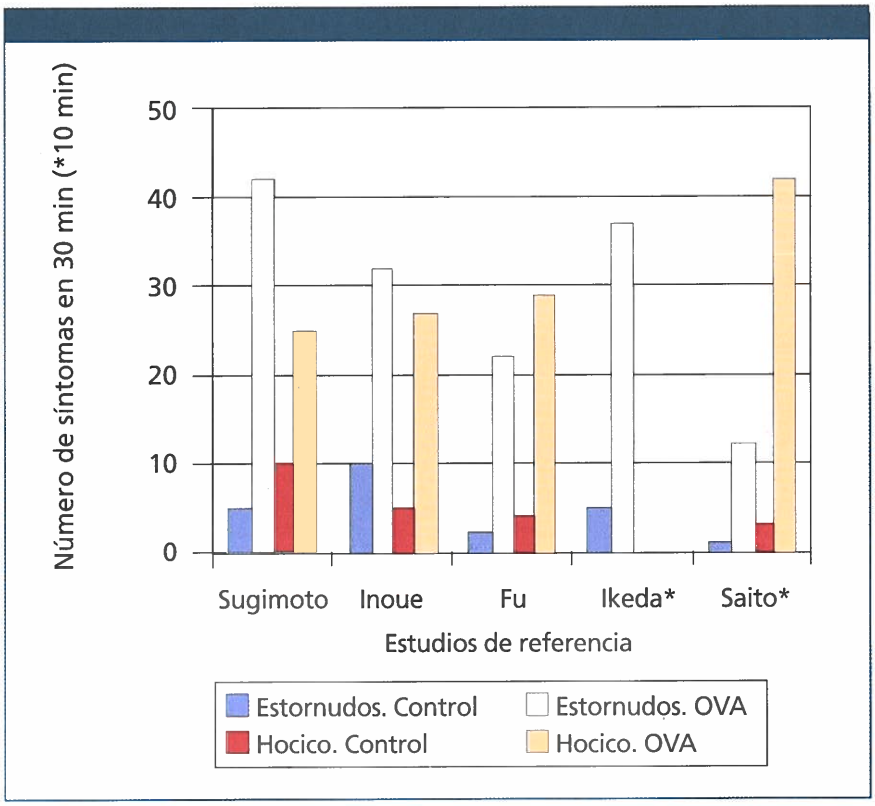


Figura 5
Síntomas clínicos en modelos animales de rinitis alérgica.

El estudio de Fu et al. utiliza ratas tipo SD que son inoculadas con ovoalbúmina en dosis parecidas al estudio de Inoue et al. Asimismo, se evalúan también los síntomas de rascado y estornudos que se contabilizan durante 30 minutos según el método de Narita. Este método les permite evaluar la relación entre diferentes dosis del fruto anómalo de *Gleditsia sinensis* y una mayor o menor supresión de la sintomatología. El interés de esta leguminosa proviene de su larga aplicación en la medicina tradicional china, de la cual se utilizan las espinas para el tratamiento de varias enfermedades y los frutos sin semilla para patologías como el asma. De forma similar al estudio anterior, los autores comparan los efectos de diferentes dosis del producto con dosis conocidas de terfenadina. En este caso, dosis de 200 mg/Kg del producto de *Gleditsia sinensis* son equiparables a dosis de 10 mg/Kg de terfenadina. Las disminución de la permeabilidad nasal es mayor con terfenadina.[19]

El estudio de Ikeda et al. utiliza ratones de 6 semanas de vida que son inoculados con ovoalbúmina de forma sistémica (0,5 mg/mL, 0,2 mL) y seguidamente de forma tópica (0,5 mg/mL, 0,02 mL) sobre la mucosa nasal. Este estímulo produce la elevación de la IgE total y específica para ovoalbúmina y la elevación moderada de IgG2a (Inmunoglobulina G tipo 2a) específica para ovoalbúmina. Ambas inmunoglobulinas se determinan en suero mediante ELISA. Los investigadores pretenden investigar el efecto antialérgico

del Sho-Seiryu-To (SST). Sho-Seiryu-to es una fórmula magistral de la medicina tradicional japonesa compuesta por 8 hierbas medicinales como la *efedra* o el *ginseng*, que como otras fórmulas tradicionales se utilizaba como expectorante, antitusígeno o analgésico. Para probar este efecto comparan el efecto clínico y las alteraciones de los mediadores de la inflamación de SST frente a prednisolona. SST (1 g/Kg) presenta menor inhibición de los síntomas nasales que prednisolona (0,001 g/Kg). El estudio complementario de síntesis de IL-4 en los esplenocitos murinos demuestra la elevación de esta citoquina en animales sensibilizados. Los esplenocitos de los ratones que reciben prednisolona (0,001 g/Kg) demuestran menor síntesis de IL-4 que los ratones tratados con Sho-Seiryu-to (1 g/Kg).[20]

El estudio de Saito et al. utiliza ratones de 8-10 semanas de vida que son inoculados con ovoalbúmina de forma sistémica (0,04 mg) y seguidamente de forma tópica (25 mg/mL, 0,02 mL) sobre la mucosa nasal. Este estímulo produce síntomas de rascado y estornudos que se contabilizan durante 10 minutos. Este estudio relaciona los datos clínicos de los animales con los datos histológicos de la mucosa nasal, mucosa pulmonar y médula ósea esternal, demostrándose cambios inflamatorios de la mucosa y de la celularidad de la médula ósea. En la mucosa nasal sensibilizada existe abundante aflujo de eosinófilos y un aumento de células CD4+, IL-4+ e IL-5+. La presencia de células basófilas es significativa. En el tejido pulmonar no se obtienen diferencias significativas respecto al grupo control. El examen de la médula ósea de animales sensibilizados revela un aumento de la celularidad eosinófila y basófila, y la presencia abundante de células CD34+. Cronológicamente, los eosinófilos aparecen en mucosa nasal y médula ósea una hora tras el estímulo. Tras cuatro horas de la estimulación aparecen linfocitos CD4+ en mucosa nasal y células CD34+ en la médula ósea.[21]

Cuantificación de variables

La clínica de la rinitis alérgica presenta 2 etapas bien diferenciadas. La fase inicial o respuesta inmediata consiste en picor, estornudos, rinorrea y cierto grado de obstrucción nasal. En la fase tardía, a las 24 horas, se produce clínica de obstrucción nasal relevante. La gran variedad de modelos animales y de métodos descritos permite evaluar una gran cantidad de datos objetivos tras la estimulación alergénica. Para simplificar la metodología, dividimos los síntomas y signos en apartados:[17,22]

Estornudos y picor nasal. Para cuantificar los estornudos y el picor nasal, Narita et al. han propuesto un método que consiste en contabilizar el número de estornudos y de movimientos de rascado del hocico de ratas durante 30 minutos de observación. Existen algunos autores que sólo contabilizan los 10 primeros minutos. Otro método para evaluar los efectos de la histamina es monitorizar el descenso de presión arterial tras la estimulación o ausencia de descenso previo uso de antihistamínicos H_1.

Rinorrea. La cuantificación de la rinorrea se ha medido en cobayas mediante colección por gravedad o mediante la aplicación de un algodón enroscado teñido con fluoresceína en la narina anterior. En este último método el tramo de color es proporcional a la secreción, así como el peso del algodón. Ambas mediciones permiten objetivar el aumento o disminución de rinorrea.[23]

Obstrucción nasal y congestión. La obstrucción nasal se debe sobre todo a la vasodilatación y al aumento de la permeabilidad mediada por histamina que sucede en los vasos de la mucosa nasal. Este aumento de permeabilidad ha sido evaluado en ratas Norway mediante la inyección en perfusión de marcadores como la solución de Evans.[24] Por otro lado, existen modelos en cobayas que demuestran un aumento de resistencia nasal al paso de aire mediante el uso de rinomanometría acústica. Esta última técnica es la más cómoda de realizar y la de elección.[25]

MODELOS ANIMALES MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

El estudio de los mecanismos moleculares subyacentes a la rinitis alérgica (figura 4) se ha beneficiado del estudio con modelos animales modificados genéticamente. Bajo este concepto general englobamos los animales transgénicos, los animales *knockout* y los animales *knockin*. Actualmente, los animales más útiles en investigación y de los que podemos manipular el genoma son la *Drosophila* y el ratón.

Los animales transgénicos son aquellos a los que se les ha insertado un gen, o sea, una secuencia de ADN, en alguno de sus cromosomas. Hasta la fecha, existe un modelo de rinitis alérgica que ha utilizado esta técnica para introducir la expresión aumentada de IL-5.[26]

Los ratones *knockout* se utilizan para estudiar desórdenes producidos por la ausencia de un gen y así establecer su función. El gen puede ser noqueado mediante mutación controlada o disrupción del mismo. Los modelos animales *knockout* utilizados en investigación rinológica hasta la fecha incluyen, cronológicamente, los genes de IgE, IL-4, IL-5, el receptor de histamina H_1 y TNF-alfa (tabla 3).

Los modelos de ratones *knockin* son útiles para introducir mutaciones determinadas en el gen estudiado. Estas modificaciones permiten conocer fenotipos concretos. Actualmente, no existen modelos animales que hayan aplicado esta técnica en modelos animales de rinitis o sinusitis.

Modelos experimentales

El primer modelo animal *knockout* utilizado en investigación rinológica lo describen van de Rijn et al. en 1998. Van de Rijn realiza un modelo de rinitis alérgica en ratones deficitarios para el gen de la IgE (IgE-/-). Asimismo,

Tabla 3. Modelos animales modificados genéticamente

Las moléculas modificadas genéticamente en la actualidad son Interleuquina 4 (IL-4), Aquaporinas (AQP4 y AQP5), receptor de histamina H1 e Interleuquina 5 (IL-5). Las sustancias utilizadas para desencadenar rinitis son el antígeno de Schistosoma (SEA), la pilocarpina y la Ovoalbúmina (OVA). Los análisis incluyen la determinación de Inmunoglobulina G1 (IgG1), Inmunoglobulina E (IgE), Interleuquina 5 (IL-5), Interleuquina 10 (IL-10), Interferón γ (INF γ) y fracción α del receptor de IL-5 (IL-5Rα). También se han utilizado estudios anatomopatológicos.

Referencia	Okano et al.	Song et al.	Kayasuga et al.	Saito et al.
N (número de animales)	12	21	-	40
Animal de experimentación	Ratón	Ratón	Ratón	Ratón
Edad de los sujetos al inicio del estudio (semanas)	7-10	8-10	-	8-10
Peso de los sujetos al inicio del estudio (g)	-	20-25	15-22	-
Genes	IL-4	AQP4 y AQP5	H1-receptor	IL-5
Rinitis alérgica	Sí	No	Sí	Sí
Sustancia	SEA	Pilocarpina	OVA	OVA
Análisis	IgG1, IgE, IL-5, IL-10, INFγ	Secreción nasal	Eosinofilia nasal	IL-5Rα

genera un ratón transgénico con expresión exagerada de IL-5. El alergeno utilizado es extracto de *Aspergillus fumigatus* (Af). Mediante el modelo de ratón *knockout* (IgE-/-) demuestra que la rinitis puede aparecer en ausencia de IgE. Por otra parte, el ratón transgénico con expresión elevada de IL-5 le permite concluir el papel de eotaxina en la quimiotaxis de eosinófilos.[26]

Okano et al. involucran la IL-4 en la génesis de respuesta alérgica. Para llegar a esta conclusión, realizan un modelo murino deficitario para el gen de la IL-4. Tras la sensibilización repetida con Schistosoma mansoni, analizan los valores de IgE, IgG1 e IgG2a y los comparan con un grupo de ratones de la cepa salvaje. Los análisis mediante ELISA demuestran un incremento de IgE e IgG1, y un descenso de IgG2a en los ratones alérgicos control, mientras que los ratones deficientes (IL-4, -/-) no presentan respuesta alérgica.[27]

Saito et al. estudian el efecto del déficit de IL-5 en un modelo murino *knockout* para el gen responsable de la síntesis de esta citoquina. Los ratones deficientes y controles son sensibilizados con ovoalbúmina. Los ratones con déficit de IL-5 presentan acúmulo de células CD4+ y células basofílicas, síntomas nasales e hiperrespuesta histamínica respecto a ratones no sensibi-

lizados. No presentan eosinofilia nasal ni incremento de UFC (Unidades Formadoras de Colonias) eosinofílicas en médula ósea. Los autores demuestran que IL-5 es necesaria para la normal eosinopoyesis en médula ósea. La presencia de síntomas en el modelo *knockout* sugiere la existencia de otras vías responsables de la inflamación.[28]

Kanaizumi et al. estudian el reclutamiento de células Th0, Th1 y Th2 antígeno específicas en el modelo murino transgénico D011.10. En este modelo los animales son sensibilizados con ovoalbúmina. Los animales trasplantados con células Th2 demuestran infiltrado eosinofílico y células TCR OVA-específicas positivas en el análisis histológico de la mucosa nasal. Los ratones trasplantados con Th1 o Th0 no presentan respuesta histológica. Estas observaciones sugieren la existencia de un mecanismo antígeno-específico de células Th2 en la mucosa nasal. El análisis de este modelo permite nuevas estrategias terapéuticas, con diana en células Th2 en la rinitis alérgica.[29]

Kayasuga et al. examinan el efecto de diferentes fármacos en su modelo murino *knockout* para histamina H1 (H1 -/-). Este autor utiliza animales sensibilizados de forma pasiva o activa con ovoalbúmina. Los resultados sugieren que en el modelo de alergia nasal aguda (sensibilización pasiva) sólo los receptores de histamina H1 están involucrados en la clínica, mientras que en la alergia nasal prolongada (sensibilización activa) intervienen receptores de histamina H1 y de tromboxano A_2.[30,31]

Finalmente, Iwasaki et al. han estudiado el papel de TNF-alfa en la génesis del estado alérgico. Para conseguir su propósito, realizan un modelo murino *knockout* para TNF-alfa (TNF-alfa, -/-). La cepa de animales deficitaria para TNF-alfa y la cepa salvaje son sensibilizados con ovoalbúmina. La sintomatología y los niveles de ARNm IL-4, IL-10 y eotaxina en mucosa nasal son inferiores en los ratones *knockout*. Asimismo, el ARNm de LCAM-1 y VCAM-1 se encuentran disminuido, pero ICAM-1 se mantiene en niveles similares que la cepa salvaje. En un segundo estudio investigan este efecto con la aplicación de lipopolisacáridos en lugar de ovoalbúmina. Los autores observan una disminución de ICAM-1 y VCAM-1 en los ratones *knockout*, mientras que si los ratones son trasplantados intramedularmente con células TNF alfa (+/+) estas citoquinas se mantienen elevadas.[32,33]

Técnicas de modificación genética

Introducción de ADN recombinante mediante microinyección en el zigoto. El ADN recombinante se introduce en el pronúcleo masculino y posteriormente se implanta zigoto a una madre adoptiva seudoembarazada. Aunque sólo el 3% de los zigotos expresa el gen transgénico, los animales transgénicos cruzados permiten generar cepas transgénicas estables. La aplicación de estos modelos animales en la industria farmacéutica permite, por ejemplo, la obtención de sustancias a partir de la leche materna.

Introducción de DNA recombinante en células embrionarias. La posibilidad de cultivar células embrionarias pluripotenciales modificadas genéticamente y reintroducidas en un nuevo blastocisto que se implanta en una madre adoptiva seudoembarazada permite obtener animales transgénicos con tejidos procedentes de células de diferente origen.

Direccionamiento génico o *gene targeting*. Esta técnica consiste en la transfección genética en cultivos celulares. Las células con transfección satisfactoria son seleccionadas y se estimula selectivamente su crecimiento. Este fenómeno de selección se conoce como direccionamiento génico. Mediante este proceso puede obtenerse ratones *knockout* por disrupción de genes y pérdida de función o ratones *knockin* por mutación puntual.[34]

BIBLIOGRAFÍA

1. **Jacob A, Faddis BT, Chole RA.** Chronic bacterial rhinosinusitis. Description of a mouse model. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127:657-64.
2. **Knowlton CD, McGregor GW.** How and when the mucous membrane of the maxillary sinus regenerates. Arch Otolaryngol 1928; 8: 647-56.
3. **Hilding A.** Experimental surgery of the nose and sinuses.II. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1933;17:760-8.
4. **Kumlien J, Schiratzki H.** Blood flow in the rabbit sinus mucosa during experimentally induced chronic sinusitis. Measurement with a diffusible and with a non-diffusible tracer. Acta Otolaryngol 1985;99:630-6.
5. **Melgarejo Moreno PJ, Palomar García V.** The maxillary sinus of the rabbit: an experimental model. Acta Otorrinolaringol Esp 1994;45:411-4.
6. **Assem ES, Mongar JL.** Inhibition of allergic reactions in man and other species by cromoglycate. Int Arch Allergy Appl Immunol 1970;38:68-77.
7. **Muranaka M, Suzuki S, Koizumi K, Takafuji S, Miyamoto T, Ikemori R, Tokiwa H.** Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. J Allergy Clin Immunol 1986;77:616-23.
8. **Watanabe M, Asakura K, Saito H, Kataura A.** Manifestation of nasal allergy in ovalbumin-sensitized mice-as compared with mast cell-deficient mice, determined with an immunosuppressive agent, Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 1996;99:454-63.
9. **Van de Rijn M, Mehlhop PD, Judkins A, Rothenberg ME, Luster AD, Oettgen HC.** A murine model of allergic rhinitis: studies on the role of IgE in pathogenesis and analysis of the eosinophil influx elicited by allergen and eotaxin. J Allergy Clin Immunol 1998;102:65-74.
10. **Berglof A, Norlander T, Feinstein R, Otori N, Stierna P, Sandstedt K.** Association of bronchopneumonia with sinusitis due to Bordetella bronchiseptica in an experimental rabbit model. Am J Rhinol 2000;14:125-30.
11. **Bolger WE, Leonard D, Dick EJ Jr, Stierna P.** Gram negative sinusitis: a bacteriologic and histologic study in rabbits. Am J Rhinol 1997;11:15-25.
12. **Kim CS, Jeon SY, Min YG et al.** Effects of beta-toxin of Staphylococcus aureus on ciliary activity of nasal epithelial cells. Laryngoscope 2000;110:2.085-8.

13. **Scharf KE, Lawson W, Shapiro JM, Gannon PJ.** Pressure measurements in the normal and occluded rabbit maxillary sinus. Laryngoscope 1995;105:570-4.
14. **Jacob A, Faddis BT, Chole RA.** Chronic bacterial rhinosinusitis: description of a mouse model. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127:657-64.
15. **Czaja JM, McCaffrey TV.** The correlation between ciliary ultrastructure and ciliary beat frequency in experimental chronic sinusitis. Am J Rhinol 1998;12:317-23.
16. **Demoly P, Campbell A, Lebel B, Bousquet J.** Experimental models in rhinitis. Clin Exp Allergy 1999;29(Suppl 3):72-6.
17. **Sugimoto Y, Kawamoto E, Chen Z, Kamei C.** A new model of allergic rhinitis in rats by topical sensitization and evaluation of H(1)-receptor antagonists. Immunopharmacology 2000;48:1-7.
18. **Inoue T, Sugimoto Y, Masuda H, Kamei C.** Effects of peppermint (Mentha piperita L.) extracts on experimental allergic rhinitis in rats. Biol Pharm Bull 2001;24:92-5.
19. **Fu LJ, Dai Y, Wang ZT, Zhang M.** Inhibition of experimental allergic rhinitis by the n-butanol fraction from the anomalous fruits of Gleditsia sinensis. Biol Pharm Bull 2003;26:974-7.
20. **Ikeda Y, Kaneko A, Yamamoto M, Ishige A, Sasaki H.** Possible involvement of suppression of Th2 differentiation in the anti-allergic effect of Sho-seiryu-to in mice. Jpn J Pharmacol 2002;90:328-36.
21. **Saito H, Howie K, Wattie J, Denburg A, Ellis R, Inman MD, Denburg JA.** Allergen-induced murine upper airway inflammation: local and systemic changes in murine experimental allergic rhinitis. Immunology 2001;104:226-34.
22. **Szelenyi I, Marx D, Jahn W.** Animal models of allergic rhinitis. Arzneimittelforschung 2000;50:1.037-42.
23. **Namimatsu A, Yamaura S, Go K, Tanimoto H, Okuda M.** A new method of the measurement of nasal secretion in guinea pigs. Int Arch Allergy Appl Immunol 1991;95:29-34.
24. **Takahashi N, Aramaki Y, Tsuchiya S.** Allergic rhinitis model with Brown Norway rat and evaluation of antiallergic drugs. J Pharmacobiodyn 1990;13:414-20.
25. **Ohkawa C, Ukai K, Miyahara Y, Takeuchi K, Sakakura Y.** Histamine H1 receptor and reactivity of the nasal mucosa in sensitized guinea pigs. Auris Nasus Larynx 1999;26:293-8.
26. **Van de Rijn M, Mehlhop PD, Judkins A, Rothenberg ME, Luster AD, Oettgen HC.** A murine model of allergic rhinitis: studies on the role of IgE in pathogenesis and analysis of the eosinophil influx elicited by allergen and eotaxin. J Allergy Clin Immunol 1998;102:65-74.
27. **Okano M, Satoskar AR, Abe M, Harn DA Jr, Okano M, Nishizaki K, Takeda Y, Yoshino T, Brombacher F, Satoskar AA.** Interleukin-4-independent production of Th2 cytokines by nasal lymphocytes and nasal eosinophilia in murine allergic rhinitis. Allergy 2000;55:723-31.
28. **Saito H, Matsumoto K, Denburg AE, Crawford L, Ellis R, Inman MD, Sehmi R, Takatsu K, Matthaei KI, Denburg JA.** Pathogenesis of murine experimental allergic rhinitis: a study of local and systemic consequences of IL-5 deficiency. J Immunol 2002;168:3.017-23.
29. **Kanaizumi E, Shirasaki H, Sato J, Watanabe K, Himi T.** Establishment of animal model of antigen-specific T lymphocyte recruitment into nasal mucosa. Scand J Immunol 2002;56:376-82.
30. **Kayasuga R, Sugimoto Y, Watanabe T, Kamei C.** Participation of chemical mediators other than histamine in nasal allergy signs: a study using mice lacking histamine H(1) receptors. Eur J Pharmacol 2002;449:287-91.

31. **Kayasuga R, Iba Y, Hossen MA, Watanabe T, Kamei C.** The role of chemical mediators in eosinophil infiltration in allergic rhinitis in mice. Int Immunopharmacol 2003;3:469-73.
32. **Iwasaki M, Saito K, Takemura M, Sekikawa K, Fujii H, Yamada Y, Wada H, Mizuta K, Seishima M, Ito Y.** TNF-alpha contributes to the development of allergic rhinitis in mice. J Allergy Clin Immunol 2003;112:134-40.
33. **Iwasaki M, Saito K, Sekikawa K, Yamada Y, Wada H, Mizuta K, Ito Y, Seishima M.** Tumor necrosis factor-alpha from bone marrow-derived cells is not essential for the expression of adhesion molecules in lipopolysaccharide-induced nasal inflammation. Cytokine 2003;21:129-36.
34. **Smeets DF.** Historical prospective of human cytogenetics: from microscope to microarray. Clin Biochem 2004;37:439-46.

CAPÍTULO 16

Genómica y proteómica. Técnicas de investigación básica en rinitis y rinosinusitis

Laura Pujols, Jordi Roca, Joaquim Mullol

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la etiología y patogenia de las enfermedades requiere la realización de estudios clínicos en pacientes, así como la experimentación en fragmentos de tejidos y células. En la mayoría de los casos, además de la valoración de los síntomas de enfermedad, es necesario recurrir a técnicas de investigación básica para llegar a un conocimiento en profundidad de los procesos patológicos. Mediante el uso de éstas técnicas es posible analizar la expresión de los ácidos nucleicos y las proteínas que potencialmente están involucrados en las patologías rinosinusales, así como las modificaciones que sufren tras la administración de los tratamientos experimentales. En general, el tipo de procesamiento de las muestras destinadas a su análisis con técnicas de investigación básica depende de la naturaleza de la muestra, de su tamaño y del marcador que se desee analizar. Las características generales, aplicaciones y limitaciones de las técnicas de investigación básica más frecuentemente usadas en rinología están detalladas a continuación.[1]

PROCESAMIENTO DE TEJIDOS

Los fragmentos de tejidos destinados al análisis con técnicas de genómica y proteómica pueden obtenerse mediante biopsias de los tejidos involucrados en las patologías, mediante la disección de fragmentos durante actos quirúrgicos o por exéresis de órganos completos.

Según la técnica de análisis que se quiera llevar a cabo, será necesario recoger las muestras en condiciones distintas. Así pues, dependiendo de la técnica de análisis (ADN, ARN o proteínas) y de la cantidad de tejido disponible, serán seguidos distintos protocolos (figura 1).

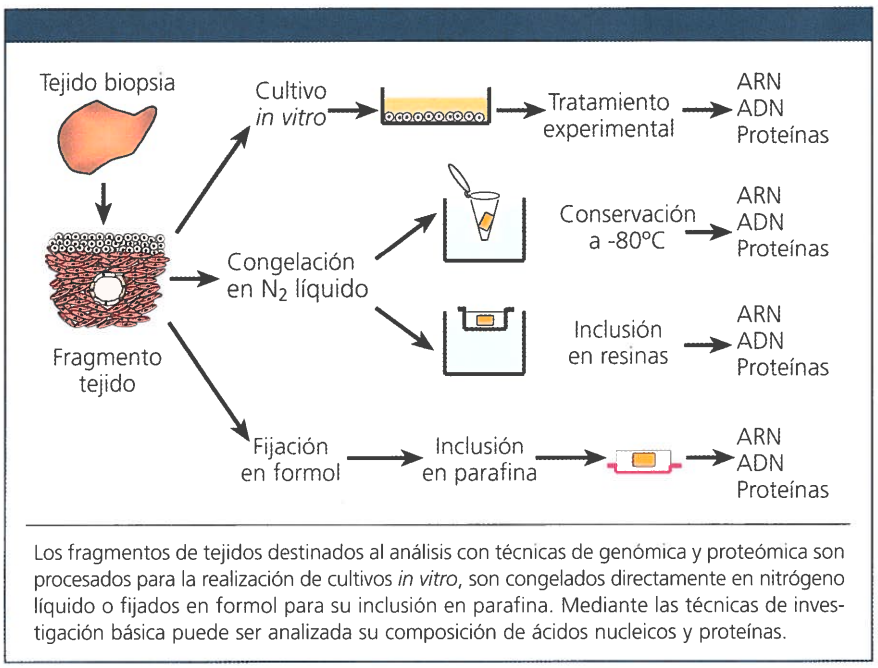


Figura 1
Representación esquemática de diferentes protocolos de procesamiento de tejidos.

Los fragmentos de tejidos destinados al análisis con técnicas de genómica y proteómica son procesados para la realización de cultivos *in vitro*, son congelados directamente en nitrógeno líquido o fijados en formol para su inclusión en parafina. Mediante las técnicas de investigación básica puede ser analizada su composición de ácidos nucleicos y proteínas.

Cuando el tamaño del tejido es pequeño, suele ser posible realizar cultivos celulares (ver Cultivos celulares), de forma que es incrementado el número de células presentes en la muestra original y, una vez realizados los tratamientos específicos, proceder a la extracción de los ácidos nucleicos o proteínas mediante técnicas específicas.

En otros casos, los fragmentos de tejidos son congelados directamente en nitrógeno líquido para que mantengan la misma composición de ácidos nucleicos o proteínas presentes en la célula viva. Posteriormente, son conservados en congeladores a -80°C para su posterior análisis. Las muestras también pueden ser incluidas en resinas, lo que también permite su conservación a -80°C durante largos periodos de tiempo, aunque en este caso las muestras son destinadas a técnicas de inmunohistoquímica. La fijación en formol y la posterior inclusión en parafina es empleada también para el análisis con las técnicas de inmunohistoquímica.[1,2]

En los últimos años ha sido desarrollada la técnica de microdisección mediante captura por láser (ver Microdisección mediante captura por láser), que permite la obtención de poblaciones puras de células con una manipulación mínima de la muestra biológica.

Cultivos celulares

Los cultivos celulares son una herramienta fundamental para la investigación biomédica, ya que permiten crear modelos *in vitro* para estudiar patologías y mecanismos de acción de fármacos. El cultivo ideal debería cumplir las siguientes características: estar formado por una población celular perfectamente conocida y controlada, mantener las características fenotípicas de las células originales y tener una ausencia total de contaminaciones microbianas. Para conseguir una aproximación al cultivo ideal, las muestras destinadas al cultivo celular son manipuladas siempre en condiciones estériles, mantenidas en incubadores para simular las condiciones ambientales fisiológicas e incubadas en medios de cultivo que les aportan los nutrientes esenciales para su mantenimiento. Para disponer de una superficie de trabajo estéril que evite la contaminación de los cultivos, se usan las cámaras de flujo laminar. La esterilidad de la zona de trabajo se consigue mediante la circulación en el interior de la cámara de una corriente de aire que previamente ha sido microfiltrada para eliminar toda partícula contaminante.

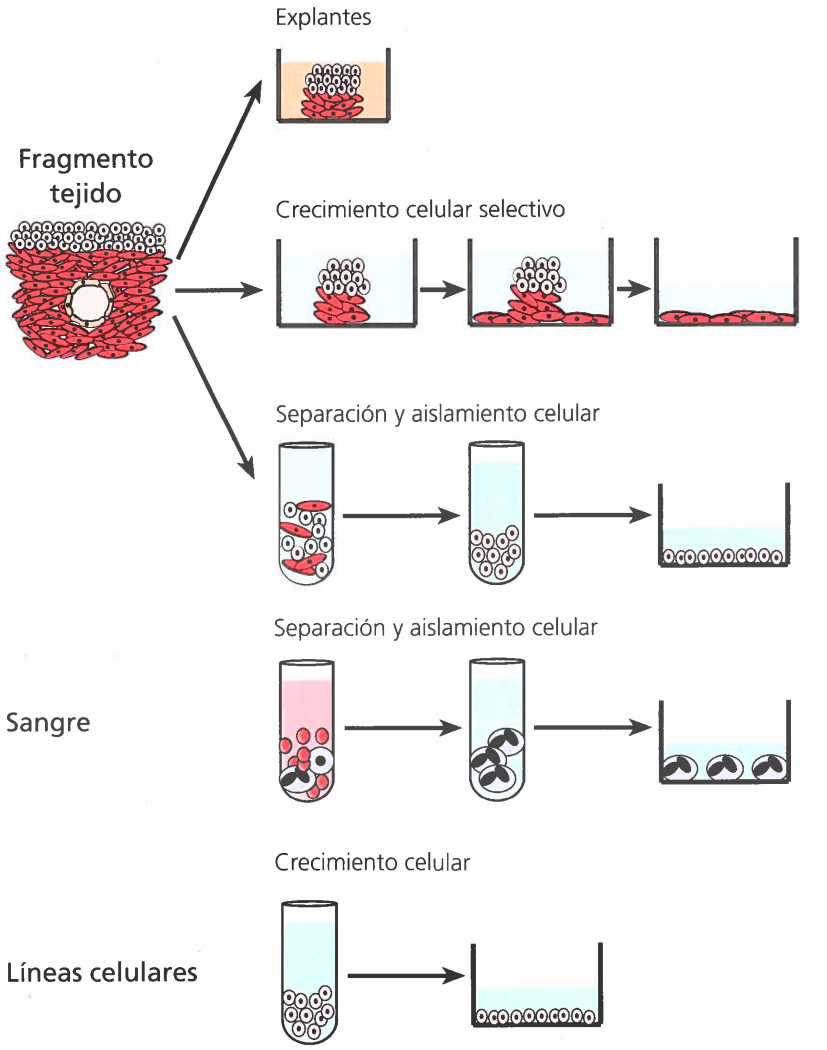
Los cultivos celulares deben ser mantenidos en un ambiente propicio para el mantenimiento de las funciones metabólicas de forma similar a la que tenían cuando estaban en el huésped. Este ambiente se consigue manteniendo los cultivos en incubadores. Estos aparatos permiten regular la temperatura, humedad y composición de la atmósfera de su interior, de forma que pueden generarse unas condiciones similares a las fisiológicas para cada tipo de célula.

Otro factor a tener en cuenta es el aporte de nutrientes para las células que forman parte de los cultivos. Dichos nutrientes provienen del medio de cultivo, el cual está diseñado para cada tipo de célula, individualizando así sus necesidades metabólicas. Además, mediante variaciones en su composición es posible manipular el crecimiento celular de los cultivos. Podemos mantener las células vivas sin división celular, inducir una división celular para lograr un aumento en su número o incluso es posible lograr un cambio fenotípico para conseguir simular ciertas patologías.[1,2]

Dependiendo de su origen y del tipo de células aisladas, los cultivos pueden ser clasificados en:

a) **Cultivos primarios.** Son derivados de fragmentos de tejidos o de poblaciones celulares en suspensión como la sangre. Los originados en fragmentos de tejidos pueden ser cultivados como explantes o como una línea única de células (figura 2). La obtención de dichas líneas se consigue después de la disociación del tejido mediante digestión enzimática, y el posterior aislamiento de las células por técnicas físicas como la centrifugación, técnicas inmunológicas como la citometría de flujo o mediante el uso de medios de cultivo selectivos para un determinado tipo celular. De esta forma, por ejemplo, es posible aislar células epiteliales de mucosa nasal a partir de

Figura 2
Representación esquemática de diferentes tipos de cultivos celulares.



A partir de fragmentos de tejidos pueden ser realizados los cultivos de explantes (que mantienen la misma composición celular que el tejido original) o conseguir una población celular pura a partir del tejido mediante el uso de medios de cultivo selectivos o por técnicas de separación y aislamiento celular. A partir de muestras de células en suspensión como la sangre es posible obtener poblaciones celulares puras empleando también dichas técnicas de separación y aislamiento. Por último, las líneas celulares ya son poblaciones puras de células, por lo que únicamente es necesario el mantenimiento de dichas líneas en las condiciones óptimas para su crecimiento.

fragmentos de dicha mucosa mediante su digestión enzimática con proteasas y el posterior uso de medios de cultivo selectivos para el crecimiento epitelial. En el caso de partir de poblaciones celulares en suspensión como la sangre, el aislamiento suele realizarse, como en el caso anterior, con centrifugaciones selectivas o con técnicas de citometría de flujo.

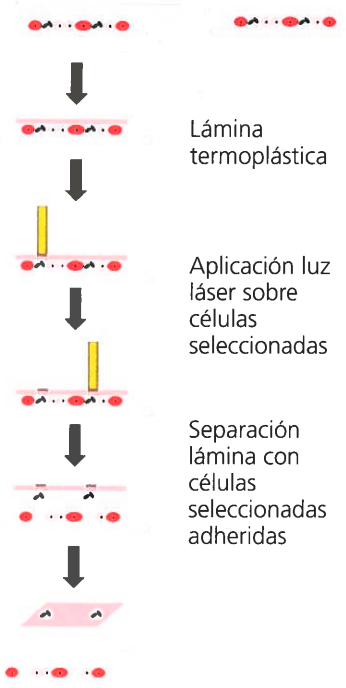
Los cultivos primarios generados de esta forma pueden ser mantenidos *in vitro* solamente por un periodo de tiempo limitado. Durante su vida, estas células suelen mantener las características de diferenciación de la célula *in vivo*, permitiendo ser usadas como modelos *in vitro* de células fisiológicas o de enfermedades en el caso que el tejido original sea obtenido a partir de un tejido patológico. Estas líneas permiten investigar el mecanismo de acción de los fármacos en un tipo concreto de células, pero representan un modelo de experimentación menos fisiológico que los explantes, pues en ellos se mantiene mejor la estructura original del tejido y, por lo tanto, existe interacción entre distintos tipos de células. A diferencia de los cultivos celulares primarios, el cultivo de explantes tiene el inconveniente de que suele ser más difícil analizar el efecto de los tratamientos sobre cada población celular individualizada.[1-3]

b) **Líneas celulares.** Las líneas celulares están formadas por un solo tipo de célula que tiene la capacidad de multiplicarse indefinidamente. Estas células frecuentemente provienen de tumores presentes en animales y humanos, pero también pueden crearse a partir de células fisiológicas mediante su transformación con oncogenes víricos o tratamientos químicos. El uso de estas células tiene la ventaja de que podemos disponer de un número ilimitado de células, mientras que su principal inconveniente es que suelen tener modificadas algunas de sus características genéticas, siendo en consecuencia un modelo menos representativo para el estudio de patologías que el de las líneas primarias.[1]

Microdisección mediante captura por láser

La Microdisección mediante Captura por Láser (LCM o *Laser Capture Microdissection*) permite aislar células a partir de muestras biológicas mediante el uso del microscopio óptico.

La muestra inicial son tejidos o células situadas sobre un portaobjetos de cristal (figura 3). A continuación, la muestra es recubierta con una lámina termoplástica específica para este uso. Las células que queremos aislar de tejido son localizadas con un microscopio óptico y, mediante un láser infrarrojo, se ilumina con un pulso corto de entre 7,5 y 30 µm de diámetro la lámina de material termoplástico situada encima de la célula de interés. La luz láser activa la película plástica, de forma que se adhiere a las células seleccionadas. El haz láser no impacta sobre la muestra biológica, por lo que las características de las proteínas de la muestra no son modificadas. Debido a que el plástico se adhiere a la muestra sólo en el punto iluminado, al retirar la cubierta plástica son arrastradas únicamente las células adheridas. Posteriormente, se secciona el plástico y, mediante un proceso de lavado, es posible recuperar las células para su posterior estudio mediante técnicas de análisis de ácidos nucleicos o proteínas. El mayor inconveniente de esta técnica es la minúscula cantidad de muestra aislada, factor que puede comprometer el tipo de análisis que puede realizarse posteriormente. Además, esta técnica



Los tejidos o células situados sobre un portaobjetos de cristal son recubiertos con una lámina termoplástica. Mediante un microscopio óptico son localizadas las células que queremos aislar de tejido y, con un láser infrarrojo es iluminada la lámina de material termoplástico, provocando la adhesión de la película plástica a las células seleccionadas. Al retirar la cubierta plástica son arrastradas únicamente las células adheridas y, mediante un proceso de lavado, es posible recuperar las células para su posterior estudio.

Figura 3
Representación esquemática de la técnica de Microdisección mediante Captura por Láser.

no es compatible con el análisis de células vivas y la selección de las células adecuadas puede requerir de la experiencia de un histopatólogo.[4,5]

Las células aisladas pueden ser empleadas para diversos tipos de estudios, aunque en todos ellos la cantidad inicial de células ha de ser pequeña. Así pues, deben ser empleadas técnicas de PCR, inmunohistoquímica o microarrays para detectar los ácidos nucleicos y proteínas.[6]

TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Northern blot

a) **Definición y características básicas.** La técnica de hibridación de *Northern blot* es una técnica basada en el principio de hibridación de ácidos nucleicos de secuencias parecidas o homólogas que permite analizar la expresión de un gen determinado a nivel de su ARN en un homogenado de células o tejidos. Esto se consigue mediante la utilización de una sonda de ARN específica para el ARN diana marcada con un radioisótopo. Esta técnica es semicuantitativa y su precisión y sensibilidad son inferiores a las de la PCR.

b) **Fundamentos de la técnica.** En primer lugar, se realiza un aislamiento del ARN total de las células o tejidos en estudio (figura 4). Para ello, las muestras biológicas son lisadas y homogenizadas con un homogenizador de tejidos en presencia de una solución desnaturalizante que contiene isotiocianato de guanidina. Esta solución permite la inmediata inactivación de las ARNasas (enzimas que degradan el ARN) y el aislamiento de ARN intacto.[7] Existen varios kits comerciales que permiten la extracción rápida del ARN de los tejidos, entre ellos el Trizol (Invitrogen, Paisley, Gran Bretaña) y el RNeasy Mini kit (Qiagen, Hilden, Alemania).[8] A continuación, el ARN total extraído de las muestras es sometido a electroforesis en un gel de agarosa.[7] El ARN es de cadena simple y tiene tendencia a plegarse sobre sí mismo dando lugar a la formación de una estructura secundaria. Puesto que esta estructura puede dar lugar a un comportamiento defectuoso en la electroforesis, el RNA se separa por electroforesis según su tamaño en presencia de un agente desnaturalizante, como el formaldehído o el glioxal / DMSO. Los ARN, cargados negativamente, se desplazarán hacia el ánodo, pero su progreso se verá impedido por su interacción con el gel de agarosa. Los fragmentos más pequeños se desplazarán más rápido que los de mayor tamaño. Después de la electroforesis, los fragmentos de ARN son transferidos por capilaridad del gel a una membrana de nitrocelulosa o nailon. A continuación, la membrana se incuba o hibrida con una sonda de ácidos nucleicos marcada con un isótopo radiactivo (generalmente, ^{32}P) específica para el/los ARN que queremos detectar. Tras varios lavados, los fragmentos de ARN que contengan dicha secuencia

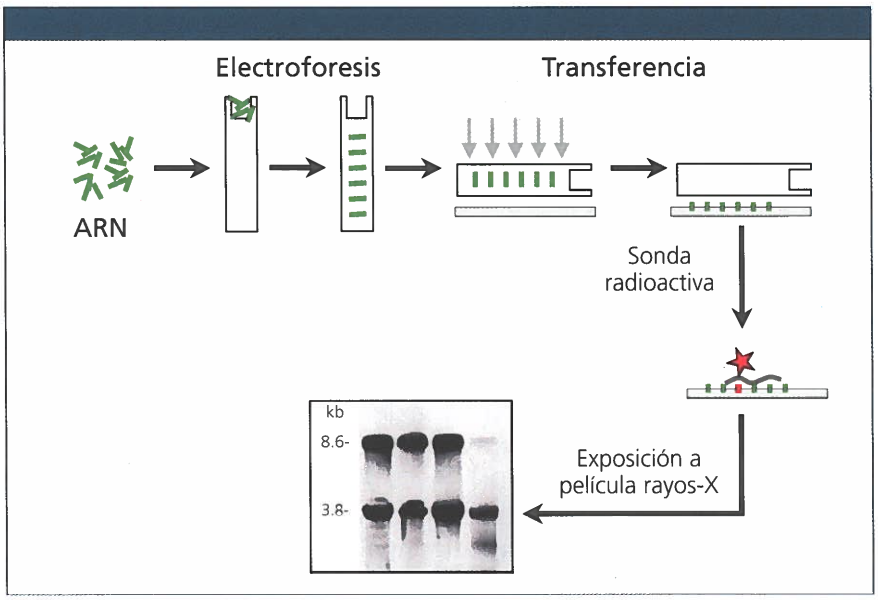


Figura 4
Representación esquemática de la técnica de *Northern blot*.

pueden ser visualizados mediante la exposición de la membrana a una película de rayos X o con equipos de análisis de imagen en tiempo real que permiten realizar análisis cualitativos y cuantitativos sin la necesidad de películas de rayos X.

En los últimos años se han desarrollado técnicas de *Northern blot* no radiactivas, basadas en la utilización de sondas marcadas con moléculas de digoxigenina.[9] En primer lugar, se realiza la hibridación de la sonda marcada con la membrana que contiene los ARN. Para detectar la señal hibridada sobre la membrana, primero se añade un anticuerpo antidigoxigenina, conjugado a la enzima fosfatasa alcalina, que reconoce a la sonda hibridada. A continuación, los híbridos anticuerpo-sonda se visualizan con un sustrato cromogénico o quimioluminiscente específico para la fosfatasa alcalina. Los sustratos cromogénicos producen una señal de color sobre la membrana, mientras que los sustratos quimioluminiscentes, más sensibles, emiten luz que puede ser registrada mediante exposición a una película de rayos X o con equipos de análisis de imagen que permiten el análisis cuantitativo de la imagen obtenida.

c) **Aplicaciones.** La técnica del *Northern blot* ha sido muy utilizada en la investigación del cáncer, especialmente en la demostración de la expresión de oncogenes en algunos tumores humanos. Las primeras aplicaciones demostraron la expresión de los oncogenes c-abl y c-myc en líneas celulares tumorales humanas y en leucemias. Desde entonces, se ha demostrado la expresión de una gran cantidad de protooncogenes en tejidos tumorales humanos primarios. Esta técnica es aún muy utilizada en investigación cuando se desea investigar si la secuencia o secuencias

de ARN derivadas de nuestro gen de interés están presentes en las células o tejidos en estudio. Sin embargo, el uso del *Northern blot* con fines cuantitativos ha sido prácticamente sustituido por los métodos de RT-PCR, que ofrecen mayor precisión y sensibilidad.

Reacción en cadena de la polimerasa

a) **Definición y características básicas.** La técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, *Polymerase Chain Reaction*) fue descubierta por Kary Mullis a mediados de los años 80 y representó una aproximación revolucionaria en el análisis de los genes. La dificultad que hasta entonces existía de analizar determinados genes dentro de la complejidad del genoma de los mamíferos fue resuelta al descubrir la PCR, pues esta técnica permitió producir un enorme número de copias de una secuencia de ADN específica. La técnica de PCR hace uso de características de la replicación del ADN y se basa en la capacidad de la enzima ADN polimerasa de sintetizar nuevas copias de ADN en forma exponencial a partir de una molécula de ADN original. El avance más importante de esta técnica surgió a raíz del descubrimiento de la bacteria *Thermus aquaticus*. Esta bacteria vive en el agua a una temperatura de 75°C y su ADN polimerasa (Taq polimerasa) tiene una temperatura de acción óptima de 72°C, y aún permanece estable a 94°C. Este descubrimiento permitió la automatización de la PCR mediante el uso de termocicladores. La característica más destacable de la PCR es su elevada sensibilidad.

b) **Fundamentos de la técnica.** El material de partida para la PCR es ADN de doble cadena (ADN genómico o una molécula aislada de ADN) que contiene la secuencia que será amplificada. A este ADN se le añaden unos iniciadores o cebadores oligonucleotídicos, que son los que delimitarán la región de ADN a amplificar, los 4 precursores deoxinucleótidos trifosfato que constituyen el ADN (A, adenina; T, timina; G, guanina; y C, citosina) y la ADN polimerasa[10-12] (figura 5). En primer lugar, esta mezcla de reacción se calienta a elevada temperatura (5 min a 94°C), logrando la separación total de las 2 cadenas de ADN (desnaturalización). A continuación, se reduce la temperatura hasta aquella que permita la hibridación (*annealing*) de los iniciadores a su secuencia complementaria en el ADN, lo que permite generar el molde para la ADN polimerasa. A continuación, la temperatura se eleva hasta los 72°C y la Taq polimerasa sintetiza las nuevas cadenas de ADN (extensión). Las etapas de desnaturalización, hibridación y extensión pueden repetirse cíclicamente n veces o ciclos (generalmente entre 20 y 40), lo que al final generará un número máximo de 2^n moléculas de ADN de doble cadena. Finalizados todos los ciclos de PCR, los productos amplificados en la PCR pueden ser analizados por electroforesis en un gel de agarosa y ser fácilmente visualizados con el agente intercalante bromuro de etidio tras la exposición del gel a la luz ultravioleta.

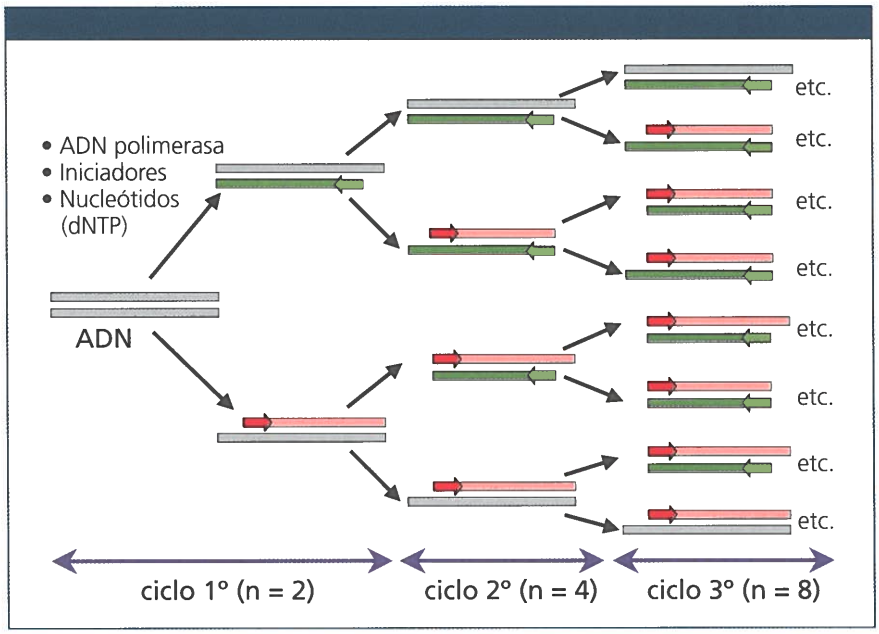


Figura 5
Representación esquemática de la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

La PCR se realiza en unos equipos, llamados termocicladores, de los cuales existen múltiples modelos diferentes y tienen la capacidad de realizar de una forma cómoda y rápida las diferentes etapas que constituyen la PCR. En los últimos años se ha desarrollado una nueva estrategia, la PCR en tiempo real, que como su nombre indica permite visualizar en tiempo real el ADN que está siendo amplificado, permitiendo un mayor rango dinámico de reacción, además de una mayor sensibilidad y reproducibilidad en los resultados obtenidos.[13]

c) **Aplicaciones.** La técnica de la PCR ha significado un instrumento esencial para la investigación y el diagnóstico de múltiples enfermedades. La PCR permite tomar una muestra de material genético, incluso de una única célula, y copiarla muchas veces hasta conseguir la cantidad de material suficiente que permita detectar la presencia o ausencia de un virus, una bacteria u otra secuencia específica de material genético. La PCR en medicina se aplica principalmente en dos áreas: la detección de organismos infecciosos, incluyendo los virus que causan el SIDA y la hepatitis, microorganismos que causan la tuberculosis y otros que afectan a la salud de la mujer, y la detección de alteraciones genéticas, incluyendo mutaciones y polimorfismos, en genes humanos. Existe una gran variedad de pruebas clínicas y diagnósticas basadas en la PCR para la detección de virus y bacterias que ofrecen varias ventajas frente a los métodos tradicionales de diagnóstico basados en la utilización de anticuerpos que miden la respuesta inmunológica a un patógeno. En concreto, las pruebas basadas en la PCR son capaces de detectar la presencia de agentes patógenos antes que los métodos serológicos, pues los pacientes pueden tardar días en

desarrollar anticuerpos contra dicho agente. Así, se han desarrollado pruebas para detectar la cantidad de un virus (carga viral) en la sangre de una persona, lo que permite la monitorización del progreso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. La PCR también permite distinguir pequeñas variaciones en el ADN, existiendo hoy en día pruebas diagnósticas para detectar enfermedades como la fibrosis quística. Actualmente se están desarrollando nuevas pruebas diagnósticas para una gran variedad de enfermedades.

Transcriptasa inversa-reacción en cadena de la polimerasa

a) **Definición y características básicas.** La técnica de la transcriptasa inversa-Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT-PCR, *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction)* permite analizar la expresión de un gen determinado a nivel de su ARN en un homogenado de células o tejidos haciendo uso de la técnica de PCR. La realización de esta técnica es posible gracias a la utilización de una enzima que poseen los retrovirus, la transcriptasa inversa, que permite invertir el "dogma central" de la biología molecular, que estipula que el flujo de información genética se produce del ADN al ARN, y de éste a la proteína. En la técnica de RT-PCR la transcriptasa inversa es utilizada para generar copias o moldes de ADN complementarios (ADNc) al ARN de los tejidos. Estos ADNc pueden ser después amplificados por acción de la Taq polimerasa mediante PCR, según se ha descrito en el punto Reacción en cadena de la polimerasa.

b) **Fundamentos de la técnica.** El material de partida para la RT-PCR es ARN procedente de las células o tejidos. Puesto que la Taq polimerasa es una polimerasa de ADN, no puede utilizar el ARN como molécula molde, de modo que únicamente añadiendo iniciadores y Taq polimerasa a una preparación de ARN no obtendríamos ninguna amplificación. Así, el primer paso en el análisis de RT-PCR es generar una copia de ADNc del ARN mensajero (ARNm) de interés utilizando la transcriptasa inversa (figura 6). Este paso se puede realizar utilizando 3 tipos de iniciadores diferentes: 1º) los oligo(dT), que consisten en oligonucleótidos de T y son complementarios a las colas poli(A) de todos los ARNm; 2º) los oligonucleótidos (hexámeros o decámeros) de secuencia aleatoria, que hibridan con toda la población de ARNm, uniéndose al azar en toda la extensión de la molécula; o 3º) los oligonucleótidos específicos, que presentan una secuencia complementaria a alguna parte de la región 3' de la molécula de ARNm que queremos amplificar.[11,12] Finalizada la reacción de trascripción inversa, el ADNc obtenido es amplificado por PCR en presencia de los iniciadores específicos, los deoxinucleótidos trifosfato y la Taq polimerasa, según se ha descrito en el punto Reacción en cadena de la polimerasa (figura 6).

Uno de los problemas inherentes en analizar la expresión génica mediante RT-PCR reside en la cuantificación de los productos de PCR am-

plificados. En los últimos años, el desarrollo de la PCR en tiempo real ha permitido la cuantificación de la expresión génica de una manera rápida, sensible y reproducible.[13] Existen principalmente dos métodos para cuantificar la expresión génica. En el método de la curva estándar se utiliza una muestra de ADN de concentración conocida para construir una curva patrón, la cual permitirá extrapolar el número de moléculas del ARNm de interés en las muestras problema. Si no se dispone de curva patrón, la cuantificación del ARNm de interés puede realizarse en relación a la amplificación de un gen constitutivo, cuyos niveles de expresión en todas las muestras en estudio es constante.[14,15]

c) **Aplicaciones.** Al igual que la PCR, la técnica de la RT-PCR es esencial en investigación y en el diagnóstico de enfermedades. En investigación, la RT-PCR es muy utilizada para cuantificar los niveles de expresión del o de los ARNm procedentes de un gen en diferentes pacientes o condiciones experimentales. De hecho, al ofrecer mayor precisión y sensibilidad, la RT-PCR ha sustituido a la técnica del *Northern blot* en estudios de cuantificación de la expresión génica. En diagnóstico, la RT-PCR se utiliza para detectar genomas víricos, como por ejemplo el del VIH o el del VPH (Virus del Papiloma Humano asociado al cáncer cervical).

Hibridación *in situ*

a) **Definición y características básicas.** Como su nombre indica, la técnica de hibridación *in situ* permite la identificación *in situ* de secuencias de ácidos nucleicos específicas (ADN o ARNm) en células, secciones de tejidos o cromosomas, mediante el uso de sondas específicas contra dichos

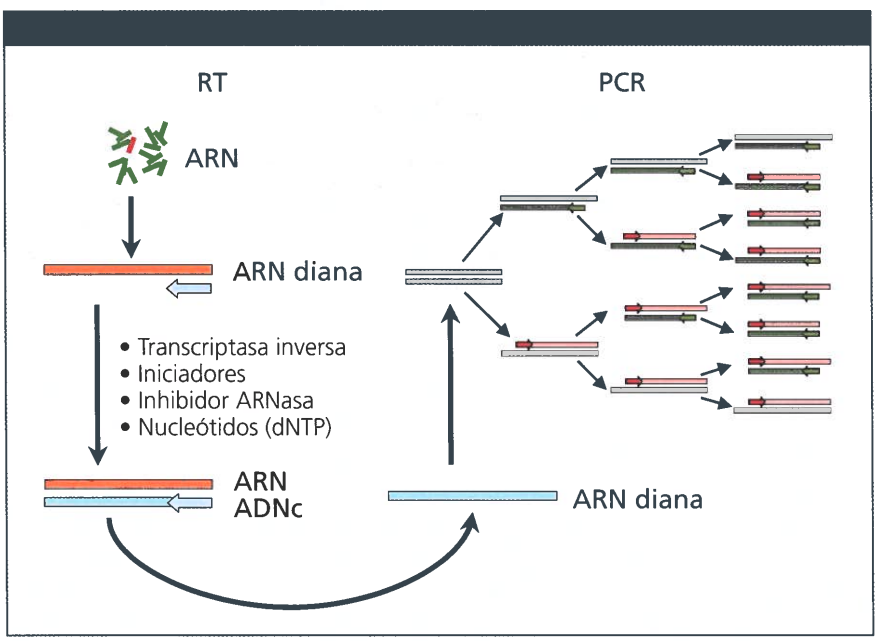


Figura 6
Representación esquemática de la técnica de la transcriptasa inversa-Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT-PCR).

ácidos nucleicos. En un principio, la identificación de los ácidos nucleicos se realizaba utilizando sondas de oligonucleótidos marcadas con radioisótopos. Actualmente, éstas se sustituyen por sondas no radioactivas que son detectadas con anticuerpos. Junto con la inmunohistoquímica, la hibridación *in situ* ofrece información topológica a nivel microscópico y complementa otras técnicas que analizan la actividad de los genes, entre ellas el *Northern blot*, la PCR o el *Western blot*. La hibridación *in situ* es una técnica esencialmente cualitativa y su principal ventaja es que permite visualizar qué células del tejido o qué zonas del cromosoma expresan un determinado ácido nucleico. Los principales inconvenientes de esta técnica son su limitada sensibilidad y reproducibilidad.

b) **Fundamentos de la técnica.** Existen dos tipos de métodos de hibridación no radiactivos: los directos y los indirectos. En los métodos directos, la sonda presenta unión a un marcador, generalmente un fluorocromo, y los híbridos sonda-ácido nucleico diana son directamente visualizados en el microscopio después de la reacción de hibridación. Los métodos indirectos suelen basarse en la utilización de enzimas. En ellos, la sonda es marcada con un marcador, comúnmente digoxigenina o biotina, y ésta es a continuación detectada con un anticuerpo antidigoxigenina o antibiotina conjugado a una enzima, generalmente peroxidasa o fosfatasa alcalina. Con los métodos indirectos se logra una amplificación de la señal de hibridación, y consecuentemente una mayor sensibilidad comparado con los métodos directos.[16,17]

El protocolo de hibridación *in situ* consta de varias etapas. La muestra a analizar puede consistir en cortes histológicos de tejido congelado o parafinado, o extensiones cromosómicas sobre portaobjetos (figura 7). Antes de proceder a la hibridación, el material biológico es sometido a un proceso de fijación para preservar su morfología.[16,17] Cuando el marcador utilizado es una enzima (peroxidasa o fosfatasa alcalina) suele ser necesario realizar un bloqueo de la actividad enzimática endógena. Otros pasos necesarios son los tratamientos con ARNasas, ácido clorhídrico, detergentes y proteasas, los cuales permiten una adecuada penetración de la sonda al tejido y una óptima señal de hibridación. A continuación, se realiza la hibridación de la sonda marcada con el tejido y tras unos lavados se procede a la detección de la señal hibridada. En caso de que la sonda se haya marcado con un fluorocromo, se procederá directamente a la evaluación microscópica de los tejidos mediante un microscopio de fluorescencia. Si la sonda ha sido marcada con digoxigenina o biotina, se procederá a la detección inmunológica de la sonda hibridada. La inmunodetección consiste en introducir un anticuerpo antidigoxigenina o antibiotina conjugado a la enzima peroxidasa o fosfatasa alcalina. A continuación, la señal hibridada es visualizada con un sustrato cromogénico específico de las citadas enzimas (el tetrahidroclorato de Diaminobenzidina [DAB] para la peroxidasa y el 5-bromo-4-cloro-3-indolil fosfato / azul de tetrazolio [BCIP/NBT] para la fosfatasa alcalina), que

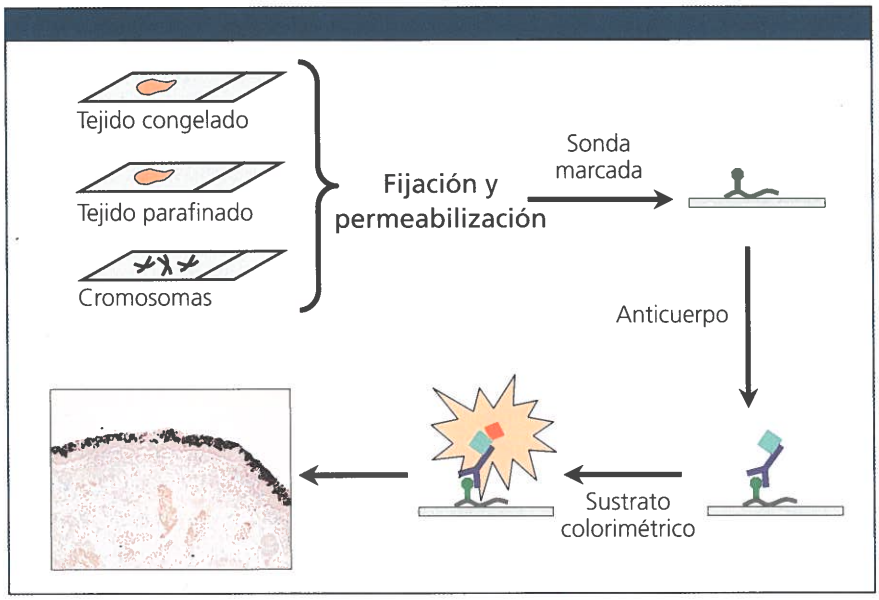


Figura 7
Representación esquemática de la técnica de la hibridación *in situ*.

producen una señal de color sobre las células. Finalizado el proceso de inmunodetección, se puede proceder al contraste o tinción de la muestra con hematoxilina para visualizar la estructura del tejido o célula y al montaje de las preparaciones en medios de montaje permanentes o acuosos. Finalmente, las preparaciones se visualizan en el microscopio.

c) **Aplicaciones.** La técnica de la hibridación *in situ* es utilizada para el diagnóstico de diversos tumores sólidos y enfermedades hematológicas malignas, así como para identificar determinadas alteraciones genéticas, entre ellas las aberraciones cromosómicas y el diagnóstico prenatal rápido de aneuploidías cromosómicas y la trisomía fetal. La hibridación *in situ* también es usada en investigación básica, por ejemplo en estudios donde sea necesario investigar qué células dentro de un tejido expresan un determinado ARNm.

Microarrays de ADN

a) **Definición y características básicas.** En los últimos años el desarrollo de la técnica de los microarrays de ADN, también llamados chips de ADN, ha supuesto una aproximación revolucionaria en el análisis de la expresión génica a gran escala. La técnica de los microarrays de ADN permite, a diferencia de la RT-PCR y el *Northern blot*, analizar la expresión simultánea de múltiples (miles) ARNm en un determinado tejido mediante el uso de un marcaje fluorescente. La principal característica de esta técnica es que proporciona una gran cantidad de información; sin embargo, es poco cuantitativa y su precisión y sensibilidad son inferiores a la RT-PCR. Debido a esto, los resultados obtenidos por microarrays deben ser confirmados mediante otras técnicas, principalmente la RT-PCR.

b) **Fundamentos de la técnica.** Actualmente existen dos tipos de microarrays de ADN, los arrays de oligonucleótidos y los arrays de ADNc.[18,19] Ambas aproximaciones implican la inmovilización de secuencias de ADN sobre un soporte sólido de una manera altamente precisa y ordenada (figura 8). En el caso de los arrays de oligonucleótidos, se sintetizan fragmentos de ADN de 25 oligonucleótidos *in situ* sobre la superficie del chip utilizando una serie de reacciones parecidas a la fotolitografía. Con este método, se pueden analizar hasta 6.000 genes diferentes en el mismo chip. En el caso de los arrays de ADNc, se depositan fragmentos de ADNc sobre un portaobjetos de vidrio utilizando un sistema robotizado. Una vez obtenido el microarray mediante uno de los métodos mencionados, el siguiente paso implica la purificación del ARN de las células o tejido de interés, el marcaje enzimático fluorescente del ARN y la hibridación del ARN fluorescente con el microarray. Tras la hibridación se realiza un escaneo de la superficie del microarray, midiendo la intensidad de la fluorescencia en cada posición del microarray. La intensidad de la fluorescencia de cada punto del microarray es proporcional a la cantidad de expresión del gen representado en dicho punto. Finalmente, los resultados obtenidos en crudo deben ser procesados y analizados mediante aplicaciones bioinformáticas.[20]

c) **Aplicaciones.** La técnica de los microarrays de ADN supone una herramienta clave en investigación y en el diagnóstico de enfermedades. Una de las aplicaciones de esta técnica consiste en el análisis del perfil de expresión génica. Así, podemos analizar el diferente perfil de expresión de ARNm entre un tejido control y uno patológico, o entre un tejido tratado con un fármaco y otro no tratado él. Los microarrays de ADN tam-

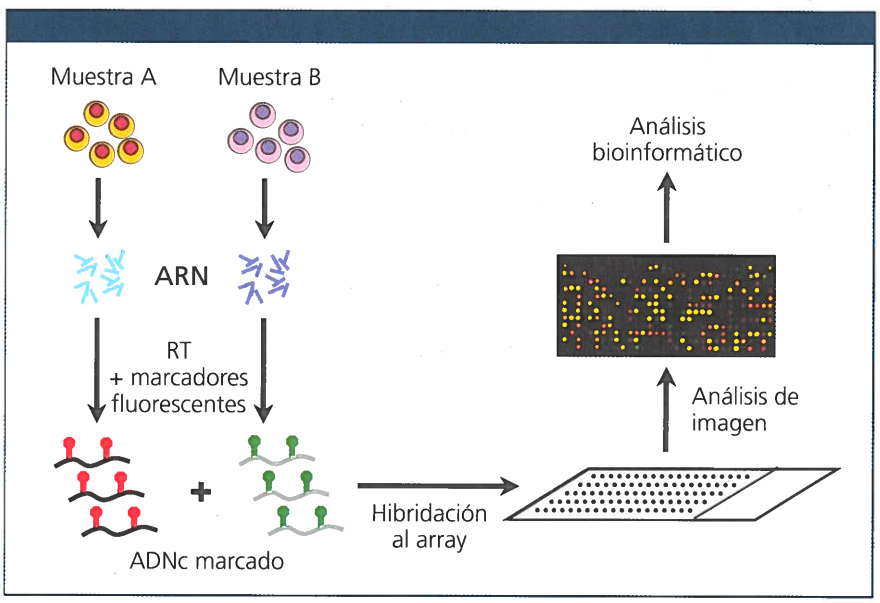


Figura 8
Representación esquemática de la técnica de los microarrays o chips de ADN.

bién son utilizados para el genotipado y secuenciación de mutaciones y polimorfismos y para el análisis de aneuploidías. Actualmente, existen comercializados microarrays de todo el genoma humano y diversas casas comerciales ofrecen microarrays específicos que permiten el análisis de multitud de genes implicados en una determinada patología o especialidad, entre ellos, microarrays de inflamación, neurociencias y oncología. La principal limitación de esta técnica es su elevado coste económico, motivo por el cual no es todavía utilizada de forma rutinaria como herramienta para el diagnóstico. Además, la gran cantidad de información que proporciona esta técnica a menudo es difícil de interpretar y constituye otra de sus principales limitaciones.

TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE PROTEÍNAS

Inmunoensayos unidos a una enzima (ELISA)

a) **Definición y características básicas.** La técnica de ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) es una técnica inmunológica basada en la reacción de reconocimiento antígeno-anticuerpo que permite la identificación y cuantificación de proteínas en muestras biológicas.

Su principal ventaja es que permite realizar una cuantificación muy precisa de la cantidad de una proteína presente en las muestras biológicas con una infraestructura relativamente económica, especialmente cuando son usados kits comerciales, en cuyo caso las condiciones para la realización de la técnica ya están estandarizadas. Los principales inconvenientes son la imposibilidad de identificar qué células o estructuras expresan la proteína, pues para la realización de la técnica de ELISA son empleadas suspensiones de proteínas.

Esta técnica es realizada en una placa de microtitulación, la cual está constituida por 96 cavidades distribuidas en 12 columnas de 8 filas. El material de la placa suele ser poliestireno, y el fondo de los pocillos puede ser plano o semiesférico (en forma de "U").

b) **Fundamentos de la técnica.** Para la realización de esta técnica son empleados anticuerpos específicos contra la proteína diana. Algunos de estos anticuerpos están conjugados a enzimas que transforman sustratos incoloros en sustancias con color que pueden ser medidas mediante espectrofotómetros. Por lo tanto, las técnicas de ELISA combinan la especificidad de los anticuerpos con la sensibilidad de los ensayos con enzimas usando anticuerpos unidos a enzimas.[21,22]

Las muestras a analizar suelen ser suspensiones de proteínas como secreciones nasales o alveolares, sobrenadantes de cultivos y homogenados de proteínas obtenidos a partir de fragmentos de tejidos o células en cultivo.

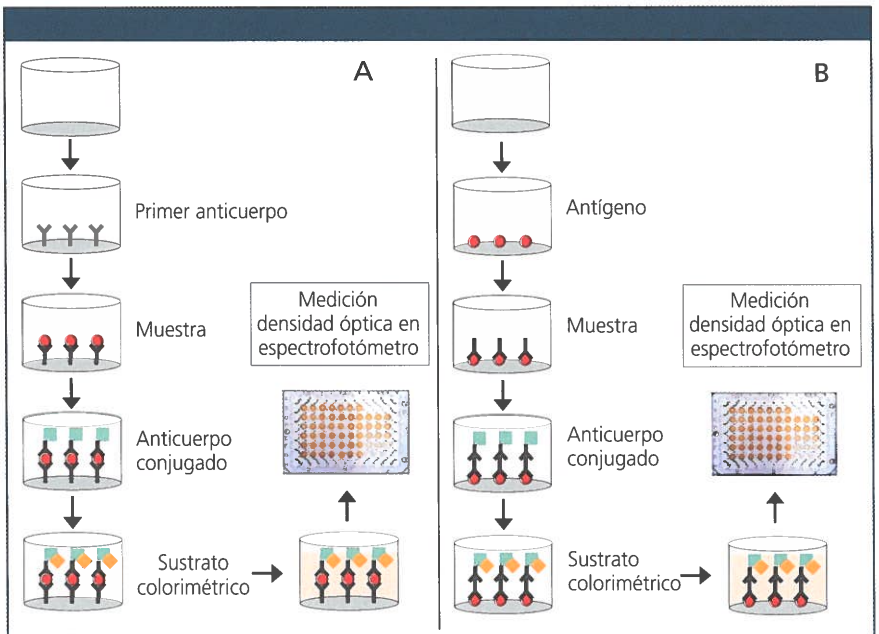
Existen dos variantes de la técnica de ELISA según si el objetivo es medir la concentración de antígenos o anticuerpos en una muestra.

En el caso de que sean antígenos (figura 9A), el fondo de los pozos es cubierto con un anticuerpo contra dicha proteína. Posteriormente, es añadida la muestra sometida a estudio. La proteína específica presente en la muestra se unirá a su anticuerpo fijado en el fondo del pozo, mientras que las proteínas de la muestra no unidas son eliminadas mediante lavados. Un segundo anticuerpo es adicionado, uniéndose al antígeno fijado por el primer anticuerpo. Este segundo anticuerpo está conjugado a una enzima como la peroxidasa o la fosfatasa alcalina. Estas enzimas metabolizan sustratos (llamados también cromógenos) en productos con color. Por lo tanto, el paso final es la adición del sustrato de la enzima y la producción del producto coloreado en los pozos que contienen el segundo anticuerpo unido al antígeno.

Cuando la reacción ha sido completada, la placa de microtitulación es situada en un espectrofotómetro y la densidad óptica, es decir, la cantidad de producto coloreado, es determinada para cada pozo. La cantidad de color producida es proporcional a la cantidad de anticuerpo conjugado unido a la proteína que deseamos medir, de forma que si en ciertos pozos de la placa han sido añadidas cantidades conocidas de la proteína que queremos determinar, será posible realizar una curva estándar e interpolar los valores de densidad óptica obtenidos para calcular la concentración real de la proteína en la muestra.[23]

En el caso de que el objetivo sea medir la concentración de un anticuerpo (figura 9B), el fondo de los pozos es cubierto con el antígeno específico para dicho anticuerpo. Posteriormente, es añadida la muestra sometida a estudio, de forma que el anticuerpo presente en la muestra se unirá a su antígeno fijado en el fondo del pozo. Después de los lavados, un segundo anticuerpo es añadido, uniéndose al primer anticuerpo fijado en el pozo. Como en el caso anterior, este segundo anticuerpo está unido a una enzima como la peroxidasa o la fosfatasa alcalina, y la cantidad de color producido después de añadir el sustrato de la enzima es proporcional a la cantidad de anticuerpo secundario unido al anticuerpo que queremos estudiar, de forma que si en ciertos pozos de la placa han sido añadidas cantidades conocidas del anticuerpo que queremos determinar, será posible realizar una curva estándar e interpolar los valores de densidad óptica obtenidos para calcular la concentración real de la proteína en la muestra.[23]

c) **Aplicaciones.** La técnica de ELISA es ampliamente usada en los protocolos de investigación, pues la metodología no es excesivamente complicada y tanto los reactivos como los aparatos necesarios para su realización están al alcance de un laboratorio medio.[24-27] Ya que su índice de repro-



Existen dos variantes de la técnica de ELISA según si el objetivo es medir la concentración de antígenos o anticuerpos en una muestra. En el caso de que sean antígenos (figura 9a), el fondo de los pozos es cubierto con un anticuerpo contra dicha proteína, mientras que en el caso de que el objetivo sea medir la concentración de un anticuerpo (figura 9b), el fondo de los pozos es cubierto con el antígeno específico para dicho anticuerpo. En ambos casos, el segundo anticuerpo está conjugado a una enzima con capacidad para metabolizar cromógenos en productos con color. La densidad óptica de cada pozo de la placa de microtitulación es medida con un espectrofotómetro.

Figura 9
Representación esquemática de la técnica de ELISA utilizada para medir la concentración de un antígeno (A) o un anticuerpo (B).

ducibilidad es muy alto y que permite conocer la concentración de las proteínas sometidas a estudio, esta técnica también está siendo empleada para el diagnóstico de enfermedades producidas por virus como el HIV.

Western blot

a) **Definición y características básicas.** El *Western blot* es una técnica inmunológica basada en la reacción de reconocimiento antígeno-anticuerpo que permite la detección e identificación de una proteína por su peso molecular sobre una membrana mediante la utilización de un anticuerpo específico contra dicha proteína.

Se trata de una técnica cualitativa que esencialmente detecta presencia o ausencia del antígeno, aunque mediante el uso de extractos purificados de las proteínas y analizadores de imágenes es posible realizar una cuantificación relativa de dicha proteína. Su principal ventaja es que permite reconocer las proteínas por su peso molecular, así como la posibilidad de realizar una cuantificación relativa. Los principales inconvenientes son la imposibilidad de identificar qué células expresan el antígeno

y, en el caso de tratarse de líneas celulares o células aisladas, de determinar la localización subcelular de dichas proteínas.[1]

b) **Fundamentos de la técnica.** La muestra a analizar debe ser un homogenado de proteínas. Éste puede ser obtenido a partir de fragmentos de tejidos (biopsias, explantes en cultivo), células (líneas primarias, líneas celulares inmortalizadas) o secreciones con una alta concentración de proteínas. El homogenado de proteínas se obtiene mediante el uso de sonicadores o politrones en un medio con enzimas con acción antiproteasa que evite la degradación de dichas muestras. El primer paso es la electroforesis (figura 10). Las proteínas de la muestra son separadas según su peso molecular en un gel de poliacrilamida mediante la aplicación de una diferencia de potencial. Las proteínas de menor peso molecular migran a una velocidad mayor que las de un peso molecular superior, de forma que se obtiene una gradación de las proteínas en el gel de poliacrilamida. Para conseguir la correcta migración de las proteínas, éstas deben hallarse en forma desnaturalizada, lo que se consigue mediante el calentamiento de las muestras antes de su aplicación en el gel y mediante la adición de detergentes al gel. La inmunodetección de las proteínas en el gel de poliacrilamida es complicada dada la frágil consistencia de dicho gel. Por este motivo, las proteínas contenidas en el gel son transferidas a una membrana de nitrocelulosa o fluoropolímeros de termoplástico. La transferencia se consigue mediante la aplicación de diferencia de potenciales. De esta forma, obtendremos una membrana con todas las proteínas contenidas en la muestra separadas por su peso molecular. El siguiente paso es la inmunodetección. Para ello, y antes de aplicar los anticuerpos, realizamos un bloqueo de la membrana con una solución de albúmina bovina o con leche deshidratada, evitando de esta forma la unión inespecífica del anticuerpo a la membrana o a proteínas. Posteriormente, la membrana es incubada con un anticuerpo que reconozca únicamente la proteína de interés. Después de realizar lavados con soluciones isotónicas, la membrana es incubada con un segundo anticuerpo que reconoce específicamente el primer anticuerpo añadido en el paso anterior. Este segundo anticuerpo está conjugado a una enzima que, mediante la aplicación de un sustrato específico, permite la inmunodetección por cambios de color en la membrana o por la emisión de luz. En este último caso su captación es mediante películas de autorradiografía o cámaras de alta sensibilidad conectadas a analizadores de imágenes. En el caso de la detección por emisión de luz, en la placa de autorradiografía aparecerán unas manchas oscuras que corresponderán a las zonas donde se encuentra la proteína de interés.[1,2]

c) **Aplicaciones.** La técnica del *Western blot* es ampliamente usada en los protocolos de investigación,[28] pues la metodología no es excesivamente complicada y tanto los reactivos como los aparatos necesarios para su realización están al alcance de un laboratorio medio. Ya que su índice

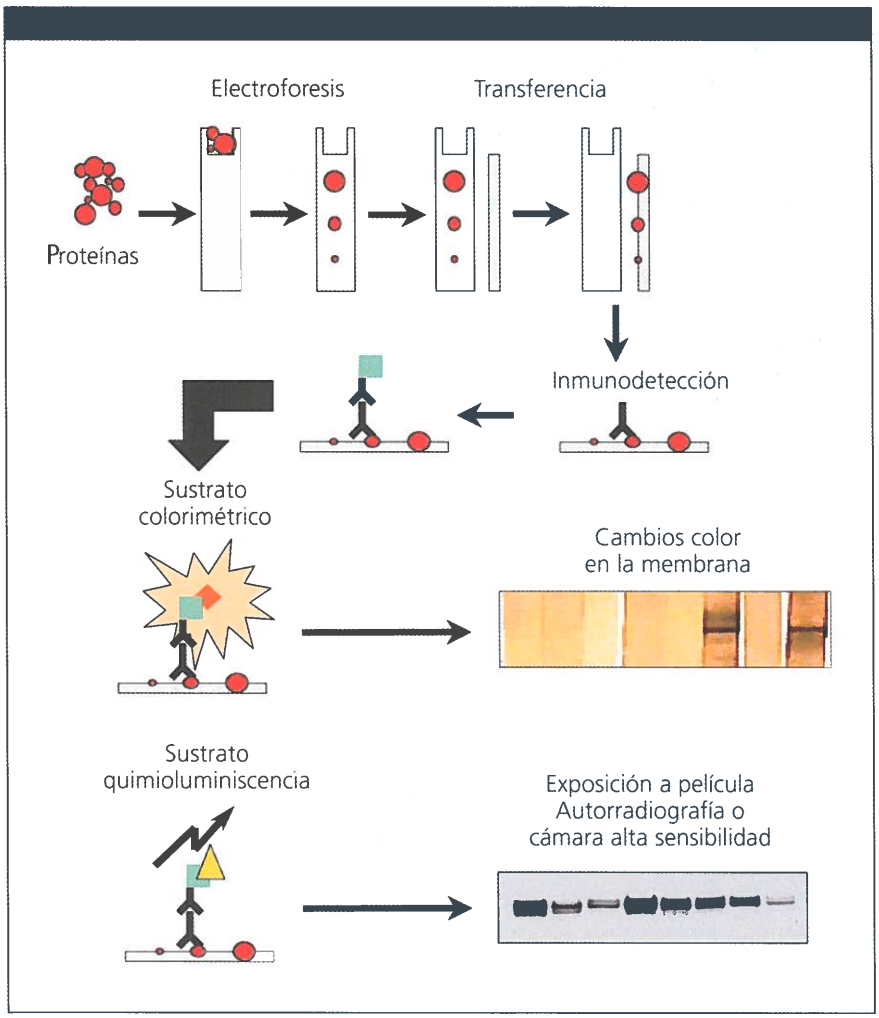


Figura 10
Representación esquemática de la técnica de *Western blot*.

de reproducibilidad es aceptablemente alto, esta técnica también está siendo empleada para el diagnóstico de enfermedades producidas por virus y priones.

EMSA (*Electrophoretic Mobility Shift Assay*)

a) **Definición y características básicas.** La técnica de EMSA es una técnica que permite la identificación y cuantificación relativa de la interacción entre dos proteínas en muestras biológicas.

Su principal ventaja es que permite confirmar la funcionalidad de dichas proteínas con una infraestructura relativamente económica. El principal inconveniente es la imposibilidad de identificar qué células expresan la proteína en el caso de estudiar muestras de tejidos, pues para la realización de la técnica son empleadas suspensiones de nucleoproteínas.

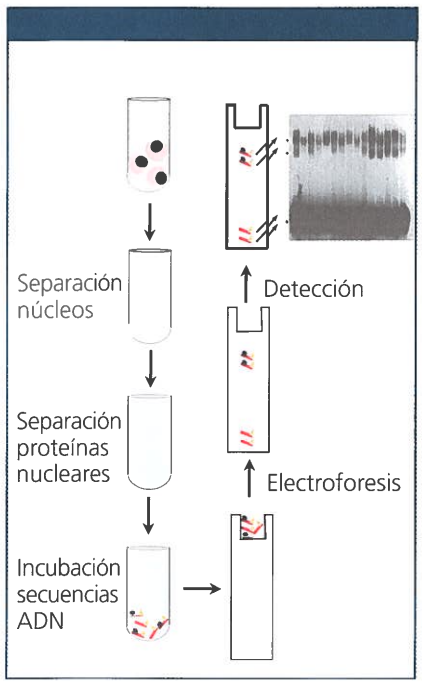


Figura 11
Representación esquemática de la técnica de *Electrophoretic Mobility Shift Assay* (EMSA).

b) **Fundamentos de la técnica.** Esta técnica está basada en el hecho de que la movilidad electroforética de un complejo formado por dos proteínas es menor que la de cualquiera de las dos proteínas aisladas. Las muestras a analizar suelen ser factores de trascripción. Estos factores regulan la expresión genética mediante su interacción con secuencias de la región promotora de los genes.[29]

El primer paso para la realización de la técnica del EMSA es aislar los núcleos de las células sometidas a estudio (figura 11). A continuación, es necesario separar las nucleoproteínas contenidas en dichos núcleos. De esta forma obtendremos los factores de trascripción presentes en el núcleo y que, supuestamente, tienen la capacidad de unirse a la región promotora de diversos genes.

Para detectar la posible actividad reguladora de los factores de trascripción es necesario conocer previamente la secuencia de ADN a la que el factor de trascripción tiene capacidad de unión. Posteriormente, son sintetizados los oligonucleótidos con dicha secuencia, de forma que se unan específicamente a los factores de trascripción que deseamos investigar. Estos oligonucleótidos son conjugados con alguna enzima que emita luz o fluorescencia ante su exposición a un sustrato específico. Otra posibilidad es realizar un marcaje radioactivo del oligonucleótido, aunque esta técnica es usada con menor frecuencia durante los últimos años.[30]

Las nucleoproteínas son incubadas con los oligonucleótidos el tiempo necesario para permitir su unión específica. A continuación, es realizada una electroforesis en un gel de poliacrilamida no desnaturalizante para mantener intacta las uniones entre las diversas proteínas. La velocidad de migración será superior para el oligonucleótido y el factor de trascripción aislados que para el complejo formado por su unión, de forma que, después de adicionar el sustrato correspondiente para su detección, obtendremos una imagen con 2 bandas. La banda superior corresponderá a los complejos factor de trascripción-oligonucleótido marcado, mientras que la banda inferior se corresponde con el oligonucleótido marcado que no se ha unido a ninguna proteína y que, por lo tanto, su velocidad de migración en el gel es superior.[31]

La captación de la imagen se realiza mediante películas de autorradiografía o cámaras de alta sensibilidad conectadas a analizadores de imágenes. Usando analizadores de imágenes es posible cuantificar la cantidad relativa de complejos mediante la comparación entre distintas muestras.

c) **Aplicaciones.** La técnica del EMSA es ampliamente usada en los protocolos de investigación, pues la metodología no es excesivamente complicada y tanto los reactivos como los aparatos necesarios para su realización están al alcance de un laboratorio medio. Ahora bien, el nivel de reproducibili-

dad es limitado, por lo que es empleada en trabajos de investigación,[32] no siendo usada en la actualidad para el diagnóstico de enfermedades.

Inmunohistoquímica

a) **Definición y características básicas.** La inmunohistoquímica es una técnica inmunológica basada en una reacción de reconocimiento antígeno-anticuerpo que permite la identificación *in situ* de una proteína (antígeno) sobre un tejido mediante la utilización de un anticuerpo específico contra dicho antígeno, siendo el anticuerpo marcado con un marcador visible. Se trata de una técnica cualitativa que esencialmente detecta presencia o ausencia del antígeno en el tejido. Su principal ventaja es que permite visualizar qué células del tejido expresan el antígeno y determinar su localización subcelular. Los principales inconvenientes de esta técnica son su limitada sensibilidad y reproducibilidad.

b) **Fundamentos de la técnica.** La detección del antígeno en la célula o tejido puede realizarse mediante métodos directos o indirectos.[33,34] En el método directo se utiliza un único anticuerpo o anticuerpo primario unido a una enzima (generalmente peroxidasa o fosfatasa alcalina) o un fluorocromo que reacciona con el antígeno específico del tejido. En el método indirecto se introduce primero el anticuerpo primario y, a continuación, un anticuerpo secundario marcado con una enzima que reconoce al primario. En este método varias moléculas de anticuerpo secundario reaccionan con diferentes epítopos del anticuerpo primario, amplificándose así la señal obtenida y proporcionando más sensibilidad y especificidad que los métodos directos. Además, un único anticuerpo secundario marcado puede ser utilizado para múltiples anticuerpos primarios. La utilización de los métodos indirectos se ha universalizado mucho más que los métodos directos, desarrollándose a lo largo del tiempo tecnologías que ofrecen mayor sensibilidad, especificidad y rapidez, entre las cuales destaca la del complejo avidina / estreptavidina-biotina (ABC)[35] y la tecnología Envision.[34]

El protocolo de la inmunohistoquímica consta de varias etapas. La muestra a analizar puede consistir en cortes histológicos de tejido congelado o parafinado, preparaciones celulares sobre portaobjetos (citocentrífugas o extensiones celulares) o células en cultivo (figura 12). Antes de proceder a la inmunodetección, la muestra se somete a los procesos de fijación y permeabilización.[33,34] En la fijación la muestra se incuba con un fijador (acetona, paraformaldehído) para fijar los antígenos en las células y preservar la estructura celular. La permeabilización consiste en incubar la muestra con disolventes (acetona) u otros agentes permeabilizantes (saponinas, detergentes aniónicos) con el objetivo de permeabilizar las membranas celulares para así permitir una mejor penetración del anticuerpo en el tejido. La permeabilización es especialmente necesaria cuando la muestra de partida son preparaciones de

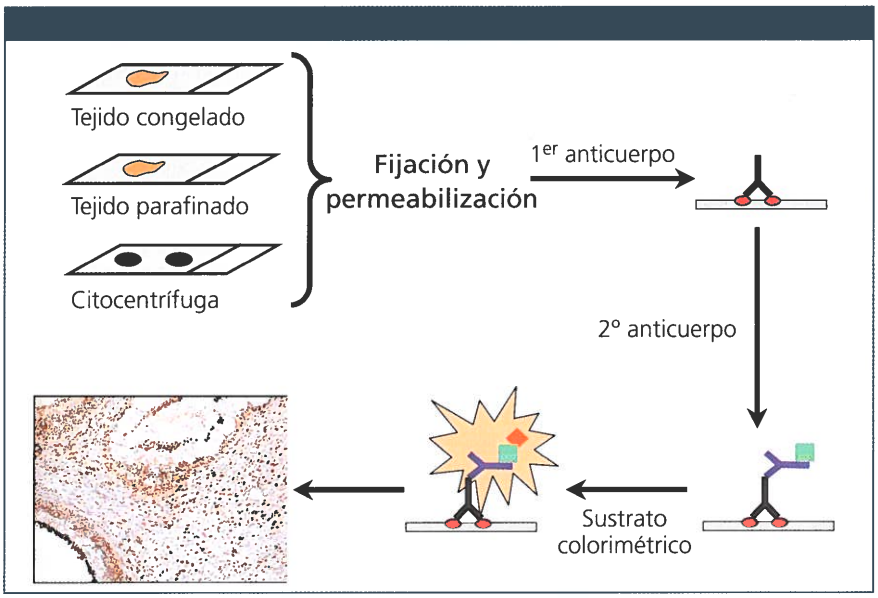


Figura 12
Representación esquemática de la técnica de la inmunohistoquímica.

célula entera (no seccionadas) y cuando el antígeno se localiza en orgánulos intracelulares, como el núcleo o las mitocondrias. Cuando el marcador utilizado es una enzima (peroxidasa o fosfatasa alcalina) es necesario bloquear la actividad enzimática endógena de la muestra. La omisión de este paso puede dar lugar a falsos positivos en células con actividad peroxidasa o fosfatasa alcalina intrínseca. A continuación, los tejidos se incuban con el anticuerpo primario y el secundario marcado, y tras unos lavados se visualiza el antígeno sobre el tejido añadiendo un sustrato cromogénico (DAB, BCIP/NBT), que al ser catalizado por la enzima dará lugar a una reacción de color y a la formación de un precipitado permanente sobre la célula. Finalizado el proceso de inmunodetección, generalmente se procede al contraste o tinción de la muestra con hematoxilina para visualizar la estructura del tejido o célula y al montaje de las preparaciones en medios de montaje permanentes o acuosos. Finalmente, las preparaciones se visualizan en el microscopio.

En los últimos años se ha desarrollado una nueva técnica inmunohistoquímica llamada microarrays de tejidos, que consiste en la localización de un antígeno en tejidos de múltiples pacientes depositados en un único portaobjetos. Esto se consigue utilizando una aguja para biopsiar una sección histológica estándar y colocando el tejido biopsiado del núcleo de la aguja sobre un bloque de parafina receptor que contiene otros varios tejidos alineados (array). Esta técnica fue descrita originalmente en 1987[36] y posteriormente popularizada por Kononen et al.[37] Tras tener completado el array de tejidos, la inmunodetección del antígeno se realiza mediante los procedimientos citados anteriormente. Esta técnica es más compleja que la inmunohistoquímica simple y requiere

de un patólogo y de personal técnico cualificado, pero ha tenido una gran aceptación en el campo de la oncología. Su principal ventaja es que permite realizar la inmunodetección de un determinado antígeno en múltiples tejidos diferentes (hasta 1.000) simultáneamente, todo ello utilizando únicamente uno o dos cortes histológicos del array. Con esto se consigue una mayor homogeneidad de resultados y se reduce enormemente el espacio de archivo de muestras, pues éstas son almacenadas en bloques de parafina multitejido.

c) **Aplicaciones.** La técnica de la inmunohistoquímica es ampliamente utilizada para el diagnóstico de enfermedades enmarcadas en disciplinas muy diversas, como por ejemplo en el cáncer y en enfermedades neurológicas. Diversas casas comerciales disponen de kits rápidos para el diagnóstico de múltiples patologías. La inmunohistoquímica también es muy usada en protocolos de investigación, por ejemplo en estudios donde sea necesario investigar la distribución de una nueva proteína dentro de un tejido o su localización dentro de la célula. Sin embargo, la utilización de la inmunohistoquímica con fines cuantitativos no es del todo fiable, existiendo otras técnicas como el ELISA o el *Western blot* más sensibles y reproducibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD.** Cómo se estudian las células. En: Biología molecular de la célula. Ediciones Omega, Barcelona, 1996;147-201.
2. **Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zipursky AL, Matsudaira P, Darnell J.** Manipulating cells and viruses in culture. En: Molecular cell biology. Scientific American Books, Inc. New York (NY, EE.UU.), 1995;189-220.
3. **Xaubet A, Mullol J, López E, Roca-Ferrer J, Rozman M, Carrión T, Fabra JM, Picado C.** Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition by dexamethasone. Clin Exp Allergy 1994;24:307-17.
4. **Emmert-Buck MR, Bonner RF, Smith PD, Chuaqui RF, Zhuang Z, Goldstein SR, Weiss RA, Liotta LA.** Laser capture microdissection. Science 1996;274:998-1.001.
5. **Simone NL, Bonner RF, Gillespie JW, Emmert-Buck MR, Liotta LA.** Laser-capture microdissection: Opening the microscopic frontier to molecular analysis. Trends Genet 1998;14:272-6.
6. **Luo L, Salunga RC, Guo H, Bittner A, Joy KC, Galindo JE, Xiao H, Rogers KE, Wan JS, Jackson MR, Erlander MG.** Gene expression profiles of laser-captured adjacent neuronal subtypes. Nat Med 1999;5:117-22.
7. Essential Molecular Biology. Editado por Brown TA. Vol 1, 2ª edición. Oxford University Press, Oxford (Gran Bretaña), 2000.
8. RNeasy Mini Handbook. Qiagen, Hilden (Alemania), 2000.
9. DIG Application Manual for filter hybridization. Roche Diagnostics, Mannheim, (Alemania), 2003.

10. Recombinant DNA. Editado por Watson JD, Gilman M, Witkowski J, Zoller M. 2ª edición. Scientific American Books, Nueva York (NY, EE.UU.), 1992.
11. PCR. A practical approach. Editado por McPherson MJ, Quirke P, Taylor GR, Oxford University Press, Oxford (Gran Bretaña), 1993.
12. PCR Applications. Protocols for functional genomics. Editado por Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ. Academic Press, Londres (Gran Bretaña), 1999.
13. Rapid cycle real-time PCR. Editado por Meuer S, Wittwer C, Nakagawara K, Springer Verlag, Heidelberg (Alemania), 2001.
14. **Bustin SA.** Quantification of mRNA using real-time reverse transcription PCR (RT-PCR): trends and problems. J Mol Endocrinol 2002;29:23-39.
15. Overview of LightCycler quantification methods. Roche Molecular Biochemicals, Technical Note No. LC 10/2000, Roche Diagnostics, Mannheim (Alemania), 2000.
16. In Situ Hybridization Protocol. Editado por Darby, IA. 2ª edición. Humana Press, Totowa (NJ, EE.UU.), 1999.
17. Nonradioactive In Situ Hybridization Application Manual. Roche Applied Science, Mannheim (Alemania), 2003.
18. DNA microarrays. A practical approach. Editado por M. Schena, Oxford University Press, Oxford (Gran Bretaña), 1999.
19. Microarray Analysis. Editado por M Schena, Wiley-Liss. John Wiley & Sons, Inc, New York (NY, EE.UU.), 2003.
20. Introduction to Bioinformatics. Editado por AM Lesk. Oxford University Press, Oxford (GB), 2002.
21. **Davies C.** Principles. En: The Immunoassay Handbook. D Wild, ed. Stockton Press, New York (NY, EE.UU.), 1994;3-47.
22. **Crowther JR.** ELISA. Theory and Practice. Methods Mol Biol 1995;42:1-223.
23. **Davies C.** Calibration curve fitting. En: The Immunoassay Handbook. D Wild, ed, New York (NY, EE.UU.), 1994;118-23.
24. **Engvall E, Perlmann P.** Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. Immunochem 1971;8:871-4.
25. **Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Raserra J, Picado C.** Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells. Respir Med 2000;94:428-31.
26. **Roca-Ferrer J, Mullol J, Xaubet A, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Shelhamer J, Picado C.** Proinflammatory cytokines and eosinophil cationic protein on glandular secretion from human nasal mucosa: regulation by corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2001;108:87-93.
27. **Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, Pujols L, Fuentes M, Pérez M, Fabra JM, Picado C.** Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells. Respir Med 2001;95:408-14.
28. **Roca-Ferrer J, Mullol J, Pérez M, Xaubet A, Molins L, de Haro J, Shelhamer J, Picado C.** Effects of topical glucocorticoids on in vitro lactoferrin glandular secretion: comparison between human upper and lower airways. J Allergy Clin Immunol 2000;106:1.053-62.
29. **Fried M, Crothers DM.** Equilibria and kinetics of lac repressor-operator interactions by polyacylamide gel electrophoresis. Nucl Acids Res 1981;9:6.505-25.
30. **Revzin A.** Gel electrophoresis assays for DNA-protein interactions. BioTechniques 1989;7:346-54.

31. **Hendrickson W.** Protein-DNA interactions studied by the gel electrophoresis-DNA binding assay. BioTechniques 1985;3:198-207.
32. **Picado C, Bioque G, Roca-Ferrer J, Pujols L, Mullol J, Benítez P, Bulbena O.** Nuclear factor-kappaB activity is down-regulated in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. Allergy 2003;58:122-6.
33. Immunocytochemical Methods and Protocols. En: Methods in Molecular Biology. Editado por Javois LC. Vol 115. Humana Press Inc, Totowa (NJ, EE.UU.), 1999.
34. Handbook-Immunochemical Staining Methods. Editado por Boenisch T. 3ª edición. DAKO Corporation, Carpinteria (CA, EE.UU.), 2001.
35. **Hsu S, Raine l, Fanger H.** Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. J Histochem Cytochem 1981;29:577-80.
36. **Wan WH, Fortuna MB, Furmanski P.** A rapid and efficient method for testing immunohistochemical reactivity of monoclonal antibodies against multiple tissue samples simultaneously. J Immunol Methods 1987;103:121-9.
37. **Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, Barlund M, Schraml P, Leighton S, Torhorst J, Mihatsch MJ, Sauter G, Kallioniemi OP.** Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. Nat Med 1998;4:844-7.

SECCIÓN III

Exploración y diagnóstico

CAPÍTULO 17

Anamnesis en la rinitis y en la rinosinusitis

Joan Ramon Montserrat, Joaquim Mullol, Josep Maria Fabra, Juan Ramón Gras Cabrerizo, Ignacio Viza, Zenaida Piñeiro

RESUMEN

En la rinitis alérgica y no alérgica a los clásicos síntomas nasales de picor, estornudos, rinorrea hídrica o mucoide, obstrucción nasal y eventual déficit olfatorio, se deben añadir preguntas acerca de factores ocupacionales y del entorno medioambiental del paciente. La historia familiar resulta igualmente reveladora. Se deben definir correctamente las situaciones que agravan o desencadenan los síntomas nasales, ya sean alergenos conocidos, irritantes o tóxicos. Lo que es más sugestivo es que los pacientes con rinitis, sea cual sea la causa, pueden desarrollar "hiperreactividad nasal" con aparición de síntomas tras la exposición a irritantes tales como aire frío, olores penetrantes y fuertes, ambientes con polución, humo de tabaco, perfumes o lacas del pelo.

En la rinosinusitis se tipifica la afección sinusal a tenor de una serie de síntomas de mayor importancia frente a otros de menor trascendencia; los criterios clínicos mayores incluyen: obstrucción nasal, rinorrea y cefalalgia (se agrupa algia craneofacial, tensión facial y sensación de plenitud; todas estas entidades confundidas entre sí) y, por último se añade un aspecto quizás más discutible como son las alteraciones olfatorias.

Respecto a la duración de la rinosinusitis, se define el cuadro agudo o intermitente cuando la duración es menor a las 12 semanas y crónico o persistente si persiste más allá de las 12 semanas.

ANAMNESIS EN LA RINITIS Y EN LA RINOSINUSITIS

Este capítulo resume sucintamente los aspectos más destacados de la anamnesis de la rinitis y de la rinosinusitis. Múltiples capítulos de esta Ponencia tratarán los diversos puntos esbozados de forma más amplia y pormenorizada.

Anamnesis en la rinitis

Una cuidadosa historia clínica se impone en la patología inflamatoria nasal.

Se deben formular cuestiones específicas en relación a síntomas rinológicos; deben formularse preguntas acerca de factores ocupacionales y del entorno medioambiental del paciente. La historia familiar resulta igualmente reveladora.

Ante todo, conviene puntualizar que la rinitis alérgica acontece a todas las edades; ello incluye también la edad infantil; por tanto, especificar la edad de aparición de los síntomas es especialmente importante. En esta misma línea de razonamiento, la mayoría de los pacientes con rinitis alérgica desarrollarán sintomatología antes de los 20 años de edad.[1]

La frecuencia de síntomas debería ser claramente especificada en el contexto de una aparición diaria, episódica, estacional o perenne. La duración y severidad de los síntomas debería estar igualmente bien recogida, así como las fluctuaciones de ambos parámetros con el tiempo.

Clásicamente se dividieron los pacientes riníticos en dos grandes grupos. Esta clasificación pretende tener una aplicación eminentemente práctica, pero no permite separar a la población en dos compartimentos estancos independientes entre sí. Se puede presentar dicha división de la siguiente forma: los pacientes que presentan como síntomas predominantes estornudos y rinorrea *runners*, y los que refieren como síntoma dominante el bloqueo u obstrucción nasal *blockers*.[2]

El primer grupo refiere esencialmente estornudos, frecuentemente paroxísticos, rinorrea hídrica o hidrorrea de claro predominio anterior, picor nasal, obstrucción nasal de magnitud variable, frecuente asociación a conjuntivitis y un cierto ritmo horario con agravación sintomática diurna y mejoría relativa nocturna. A este segmento pertenecen la mayoría de las rinitis alérgicas.

Por el contrario, en el segundo grupo predomina la obstrucción nasal de considerable magnitud, sin variaciones horarias durante el día y que suele empeorar por la noche o con el decúbito. En un lugar más secundario se pueden constatar pocas crisis de estornudos, rinorrea algo más espesa y de preferente localización posterior (goteo posnasal); por último, el picor resulta relevante.

Los síntomas que involucran a las fosas nasales causan una considerable morbilidad. Estos síntomas se refieren, en primer lugar, a los que nacen en las propias fosas nasales, tales como estornudos, rinorrea / hidrorrea, hiposmia / anosmia y obstrucción nasal; también se deben sumar los síntomas que son consecuencia o secundarios a una enfermedad nasal, tales como cefalea, rinorrea posterior, sequedad faríngea, tos y síntomas oculares o conjuntivales.

Por lo general, la rinorrea resulta más preeminente en la rinitis alérgica de orden intermitente o estacional, mientras que la obstrucción nasal es más acusada en la rinitis persistente o perenne. Debe interrogarse al paciente acerca de cuál es el síntoma que considera más grave. No cabe la menor duda que ello puede colaborar a obtener una información muy útil del problema esencial subyacente y de la estrategia terapéutica más idónea.

En cualquier caso y sintéticamente, los estornudos y la nariz bloqueada o con abundante rinorrea secundaria a una rinitis alérgica es más severa por la mañana en aproximadamente el 70% de los pacientes.[3]

Conviene no menospreciar los efectos sistémicos derivados o asociados a estos síntomas que interfieren en la calidad de vida del paciente, provocando, por ejemplo, alteraciones en el sueño, bajo rendimiento escolar, absentismo laboral, disminución de la capacidad de concentración, irritabilidad, somnolencia y la asociación con asma.

En la medida en que se aprecie una obstrucción nasal persistente unilateral, se debe descartar una patología de orden estructural (deformidad septopiramidal), la presencia de una poliposis unilateral o la de un tumor nasosinusal.

La hiposmia y la anosmia se hallan frecuentemente asociadas con pólipos nasales o con una afección rinítica de considerable severidad. En la rinitis no alérgica es más frecuente hallar trastornos de olfato y ello parece ocurrir independientemente de la edad. Su prevalencia es de 3 a 4 veces mayor que la población general.[4]

Los síntomas relacionados con el bloqueo de la vía aérea incluyen: frecuentes cuadros faríngeos, sequedad orofaríngea, trastornos en la emisión de la voz y roncopatía. Se describe un signo típico denominado como saludo alérgico y que consiste en la movilización del lóbulo nasal con la palma de la mano en la medida que la rinorrea hídrica y los estornudos y picores son frecuentes; el resultado práctico consiste en la aparición de un pliegue transversal en la región supralobular de la pirámide nasal.

Otro aspecto de interés consiste en definir correctamente las situaciones que agravan o desencadenan los síntomas nasales, ya sean alergenos conocidos, irritantes o tóxicos. Deben documentarse adecuadamente los desencadenantes de la reacción rinítica alérgica o no, incluyendo las exposiciones a dichos

productos, ya sea en el domicilio, en el lugar de trabajo o en la escuela. Los pacientes que presentan alergias a productos inhalados pueden presentar una reactividad cruzada frente a algunos alimentos. Lo que es más sugestivo es que los pacientes con rinitis, sea cual sea la causa, pueden desarrollar "hiperreactividad nasal" con aparición de síntomas tras la exposición a irritantes tales como aire frío, olores penetrantes y fuertes, ambientes con polución, humo de tabaco, perfumes, lacas de pelo, etc.

Igualmente, deberían recogerse los efectos de las medidas de evitación alergénica que el paciente hubiera podido llevar a cabo previamente; el resultado de tratamientos farmacológicos y/o inmunoterapia efectuado con sus efectos beneficiosos o eventuales efectos secundarios debería puntualizarse. Debe constar la medicación realizada por el paciente fruto de otras patologías intercurrentes y que puedan afectar desfavorablemente la patología nasal.

El examen físico que ya ha sido tratado en otro capítulo de esta Ponencia debe incluir:

- Examen de los oídos, nariz, ojos, cavidad oral y faringe.
- Examen de la vía aérea inferior.

La exploración nasal debe indicar, inexcusablemente, el aspecto y textura de la mucosa nasal, la permeabilidad de la fosa nasal, la uni o bilateralidad de la patología en litigio, y la calidad y cantidad de la secreción nasal, ya sea anterior o posterior.

Los signos clínicos de un paciente alérgico son muy variados; obviamente, no deben estar todos ellos presentes, pero es frecuente que se puedan constatar algunos de ellos, tales como: el pliegue supralobular en la pirámide nasal conocido como saludo alérgico, un doble pliegue en el párpado inferior, edema palpebral, dermatitis facial y lengua geográfica.

El diagnóstico de la enfermedad alérgica se puede sintetizar de la siguiente forma. En la mayoría de los pacientes, una detallada historia clínica, una exploración cuidadosa sistémica y endonasal, y la realización de un limitado número de pruebas cutáneas es suficiente para concluir o excluir una etiología alérgica y los alergenos implicados.[5]

En el contexto de la rinitis alérgica, el documento ARIA[5] propone una nueva clasificación para la rinitis alérgica que sustituiría el clásico concepto de rinitis perenne y de rinitis estacional. El argumento que legitima una nueva sistematización de esta afección se basa en la inclusión de parámetros de síntomas vinculados a cuestionarios que estudian su relación con la calidad de vida. Se propone una división según la duración en enfermedad "intermitente" o "persistente" y, por último, según la gravedad se subdivide la enfermedad en leve-moderada o grave.

En resumen, tal y como se indicará más exhaustivamente en el capítulo de rinitis alérgica de esta Ponencia, cabe considerar:

Según la duración de los síntomas:
- Rinitis intermitente: duración sintomática menor o igual a 4 días por semana o menor o igual a 4 semanas.
- Rinitis persistente: duración sintomática superior a 4 días por semana o superior a 4 semanas.

Según la gravedad de los síntomas:
- Enfermedad leve: no se aprecia alteración del sueño, no afecta la vida cotidiana diaria, la escolaridad y el rendimiento laboral no se ven perturbados, no hay síntomas intercurrentes que causen problemas.
- Enfermedad moderada / grave: se constata uno de los siguientes puntos: alteración del sueño, afectación de la vida cotidiana normal, la escolaridad y el rendimiento laboral se ven afectados en mayor o menor grado, y se presentan con síntomas intercurrentes de problemas mayores.

Sucintamente en una visión global de la clínica de la rinitis alérgica frente a la rinitis no alérgica se pueden esquematizar los principales síntomas clínicos de la siguiente forma:

Tabla 1. Rinitis alérgica y rinitis no alérgica

Principales características clínicas

	Rinitis no alérgica	Rinitis alérgica
Expresión temporal de los síntomas	Persistente	Intermitente-persistente con exacerbación estacional
Tipo de síntomas	Obstrucción, rinorrea, drenaje posterior, tensión sinusal	Estornudo, picor obstrucción, rinorrea, drenaje posterior y tensión sinusal
Edad de aparición	El 70% tras los 20 años	El 70% antes de 20 años
Factores desencadenantes	Irritantes inespecíficos	Alergenos específicos-Irritantes inespecíficos
Asociación con otras afecciones atópicas	No presente	Frecuentemente presente
Historia familiar de rinitis	Infrecuente	Frecuente

Anamnesis en la rinosinusitis

Una visión clásica de la rinosinusitis considera que la asociación de obstrucción nasal, rinorrea, esencialmente purulenta, y cefalea en una zona en relación con una cavidad sinusal infectada constituye la sintomatología típica de una afección nasosinusal.

Se ha intentado organizar la sintomatología a tenor de unos factores de mayor relevancia frente a otros de menor importancia. Se van a enumerar únicamente los trabajos que responden a un espíritu de consenso y que evidentemente son los más interesantes. Shapiro[6] incluye un gran número de datos en las dos categorías sintomáticas definidas como de mayor y menor importancia, lo que le resta en nuestra opinión utilidad práctica (tabla 2).

La experiencia clínica del ORL se sitúa más próxima al dibujo propuesto por Lanza y Kennedy;[7] evidentemente es más prolijo, pero más cercano a la entidad clínica tal y como se valora en la práctica ordinaria (figura 1). Bajo el riesgo de ser demasiado simplistas, hasta fechas recientes, la mayoría de los autores se habían inclinado por aceptar el esquema sugerido por Lund,[8] en el que los criterios clínicos mayores incluyen: obstrucción nasal, rinorrea, cefalalgia (se agrupa algia craneofacial, tensión facial y sensación de plenitud; todas estas entidades confundidas entre sí); por último, se añade un aspecto quizás más discutible como son las alteraciones olfatorias. Los criterios clínicos menores se ven ampliamente reducidos en número respecto a los trabajos citados previamente; se hallan limitados a halitosis y fiebre (tabla 2).

Recientemente, se ha elaborado un nuevo consenso que no cabe la menor duda se impondrá en la definición y clasificación de la rinosinusitis. Expone los siguientes síntomas de la enfermedad: obstrucción nasal / congestión, déficit olfativo, rinorrea anterior o posterior, algia / tensión facial. Exige la presencia de dos de ellos como mínimo para definir una rinosinusitis. No obstante, se añade como requisito imprescindible la necesidad de que dicha clínica se asocie a hallazgos endoscópicos sugestivos (pólipos, rinorrea y edema) o bien a alteraciones de la mucosa valorable con TC (tabla 2).[9]

Se exige la presencia de dos de los síntomas como mínimo para definir una rinosinusitis.

En el último consenso internacional acerca de rinosinusitis[9] se introduce un aspecto interesante, claramente influido por el documento ARIA, que reclasifica la rinitis;[10] dicho aspecto novedoso constituye el intento de medir la gravedad de la enfermedad. Esta valoración se obtiene gracias a una escala visual analógica, graduada de 0 a 10. Se considera un cuadro leve si la escala visual analógica no supera la puntuación de 4, y moderada / severa cuando alcanza valores de 5 a 10 como mínimo para un síntoma.

Tabla 2. Perfil clínico de la rinosinusitis

Criterios mayores

- Rinorrea
- Drenaje faríngeo purulento
- Tos persistente
- Obstrucción

Criterios menores

- Edema periorbitario
- Cefalalgias
- Algia dentaria
- Molestias óticas
- Halitosis
- Dolor faríngeo
- Respiración rápida y jadeante
- Fiebre

Según Shapiro CG, Rachelfsky GS. *Introduction and definition of sinusitis. J Allergy Immunol* 1992;90:417-19.

Criterios mayores

- Dolor facial / presión
- Congestión facial / plenitud
- Obstrucción nasal / bloqueo
- Descarga nasal / purulenta
- Drenaje posnasal
- Hiposmia / anosmia
- Secreción purulenta en la fosa nasal durante el examen

Criterios menores

- Cefalea
- Fiebre (no aguda)
- Halitosis
- Fatiga
- Dolor dental
- Tos
- Dolor ótico / presión / plenitud

Según Lanza DC, Kennedy DW et al. *Adult Rhinosinusitis defined. Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1997;117:S4-S5.

Criterios mayores

- Congestión nasal / obstrucción
- Rinorrea
- Cefalea
- Dolor facial / presión
- Alteraciones olfatorias

Criterios menores

- Fiebre
- Halitosis

Según Lund VJ, Kennedy DW. *Staging and Therapy Group Quantification for staging sinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104(Suppl 104):17-21.

Criterios mayores

- Obstrucción nasal / congestión
- Déficit olfatorio
- Rinorrea anterior o posterior
- Algia / tensión facial

Según Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellingss P, Holmstrom M, Jones N, Kalogjera L, Kennedy D, Kowalski M, Malmberg H, Mullol J, Passali D, Stammberger H, Stierna P. *EAACI Position paper on rhinosinusitis and nasal polyps Allergy* 2005: 2005;60583-601.

Respecto a la duración de la rinosinusitis, se define el cuadro agudo o intermitente cuando la duración es menor a las 12 semanas y crónico o persistente si persiste más allá de las 12 semanas.[9]

Se diferencian en el cuadro agudo dos circunstancias clínicas que se pueden definir en rinosinusitis viral aguda o resfriado común y en rinosinusitis aguda / intermitente no viral. La rinosinusitis viral tiene una duración sintomática inferior a los 10 días y la aguda / intermitente no viral se define como un incremento sintomático tras 5 días de evolución o frente a la persistencia de síntomas tras 10 días de iniciado el proceso; en ambos casos consiguiendo la remisión completa en 12 semanas.[9]

No obstante, se debe precisar que la clasificación y definición de rinosinusitis es muy imperfecta, ya que se basa en la presencia de unos determinados síntomas, cuya intensidad es muy variable y de valoración muy dispar a tenor de la propia susceptibilidad individual. Por lo general, en el cuadro agudo los síntomas mayores, obstrucción, rinorrea y cefalea, se hallan bien representados; mientras que en el cuadro crónico sólo la cefalea y la rinorrea suelen destacar, en un tono menor. Por otro lado, el elemento tiempo que diferencia el cuadro agudo del crónico se adopta en unos intervalos de tiempo totalmente arbitrarios. Por último, no se puede evocar una definición histopatológica que defina claramente el cuadro agudo del crónico.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Hagy GW, Settipane GA.** Bronchial asthma, allergic rhinitis and allergy skin tests among college students. J. Allergy 1969;44:323-8.
2. International Consensus Report on the Diagnosis and management of Rhinitis. Allergy 1994; (Suppl 19):5-34.
3. **Smolensky MH, Reinberg A, Labrecque G.** Twenty-four hour pattern in symptom intensity of viral and allergic rhinitis: treatment implications. J Allergy Clin Immunol 1995;85:1.084-96.
4. **Olsson P, Berglind N, Bellander T, Stjarne P.** Prevalence of self-reported Allergic and Non Allergic Rhinitis Symptoms in Stockholm: Relation to age, gender, olfactory sense and smoking. Acta Otolaryngol 2003;123:5-80.
5. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) J. Allergy Clin Immunol 2001;108:S147-336.
6. **Shapiro CG, Rachelfsky GS.** Introduction and definition of sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1992:90;417-9.
7. **Lanza DC, Kennedy DW.** Adult rhinosinusitis defined report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;117:S4-S5.
8. **Lund VJ, Kennedy DW.** Staging and Therapy Group Quantification for staging sinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995;104(Suppl 104):17-21.

9. **Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, I Hellingss P, Holmstrom M, Jones N, Kalogjera L, Kennedy D, Kowalski M, Malmberg H, Mullol J, Passali D, Stammberger H, Stierna P.** EAACI Position paper on rhinosinusitis and nasal polyps Allergy 2005: 60, 583-601.

CAPÍTULO 18

Exploración física de las fosas nasales

Adolfo Sarandeses, Jacobo Chao

INSPECCIÓN Y PALPACIÓN EXTERNA

La exploración rinológica debe comenzar con la inspección y palpación de la pirámide nasal y la región mediofacial. En la inspección, debemos valorar las características de la piel y las partes blandas, así como identificar alteraciones como tumefacción, edema o hiperemia. Para realizar esta primera inspección visual, es importante contar con una adecuada iluminación tanto superior como lateral.[1]

Tendremos que valorar a continuación la morfología externa de la pirámide nasal, buscando deformidades como: laterorrinias, nariz en silla de montar, secuelas traumáticas o quirúrgicas, y tumoraciones.

La inspección de la base nasal nos permite valorar la simetría y permeabilidad de las narinas, el borde anterior del tabique nasal y el eje de la punta (figuras 1 y 2). Es importante observar el movimiento de las alas nasales durante la respiración, dado que el colapso de éstas durante la inspiración es causa frecuente de insuficiencia respiratoria nasal.[2]

La palpación del esqueleto osteocartilaginoso de la nariz se realiza con la finalidad de delimitar la presencia de líneas de fractura o dismorfias nasales. Ante un traumatismo nasal reciente, debemos valorar dos síntomas específicos de fractura nasal:[2]

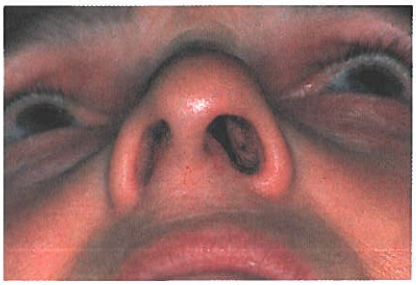


Figura 1
Inspección nasal.
Vista basal donde se aprecia una asimetría de las narinas.

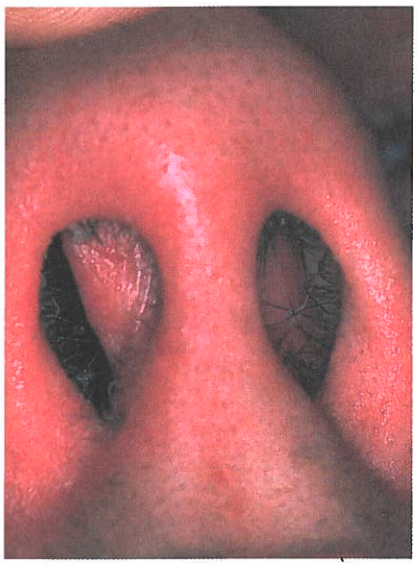


Figura 2
Inspección nasal.
Se observa una luxación del borde anterior del cartílago cuadrangular.

- Dolor sobre la línea de fractura.
- Crepitación de tejidos blandos por el enfisema subcutáneo.

Por último, debe realizarse la palpación del ángulo superointerno de la órbita (punto de Ewing) y percutir sobre los puntos de salida de los nervios supra e infraorbitario para evaluar posible patología sinusal.[3]

RINOSCOPIA

En este apartado nos referiremos exclusivamente a la rinoscopia clásica o convencional, reservando un capítulo independiente para la rinoscopia endoscópica, debido a la gran importancia que hoy en día presenta.

Fundamentos de la técnica

El septo nasal divide la nariz en dos cavidades que se extienden desde las narinas en su parte anterior hasta las coanas en la parte posterior, continuando en la rinofaringe. La cavidad nasal propiamente dicha está constituida por cuatro paredes: medial, lateral, techo y suelo.[4]

La pared medial está constituida por el septo, cuya porción anterior es cartilaginosa y la posterior ósea. El techo posee las porciones frontonasal anterior, central (placa cribiforme del etmoides) y esfenoidal posterior. El suelo de la cavidad nasal está formado en sentido anteroposterior por el proceso palatino del maxilar, la porción horizontal del palatino y el paladar blando. En la pared lateral, se aprecian tres proyecciones óseas o cornetes: superior, medio e inferior. Los cornetes se curvan hacia el área inferior y lateral determinando tres túneles en sentido anteroposterior, que son los meatos superior, medio e inferior.[4]

En la pared lateral del meato medio se pueden apreciar varias estructuras:[4]

- Hiato semilunar.
- Bulla etmoidal.
- Apófisis unciforme.

Rinoscopia anterior[1,2,4]

Para realizar una correcta técnica, se precisa:

- Fuente de luz adecuada.
- Espéculo nasal de Killian, de Vacher o de Palmer.

- Anestesia tópica con adrenalina.

- Pinza acodada o de bayoneta.

La exploración se realiza colocándose el examinador frente al paciente, a unos 25 cm, sujetando con una mano la cabeza del paciente y con la otra el espéculo, que se introduce cerrado (figura 3). En niños menores de 8 años, resulta útil el empleo de un espéculo de oído de adulto, a ser posible de sección oval[1-3] (figura 4).

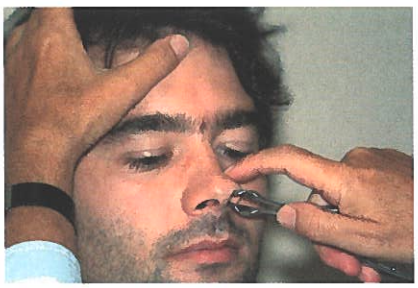


Figura 3
Rinoscopia en un adulto.

Se aconseja realizar la exploración, en un primer momento, sin la aplicación de sustancias vasoconstrictoras para valorar una posible hipertrofia de la mucosa nasal. Posteriormente, se realizará la exploración de la fosa nasal tras administrar un anestésico tópico con vasoconstrictor. De este modo, se disminuye el riesgo de sangrado, se amplía el espacio por donde mover los instrumentos y se disminuye el dolor, con lo que nos aseguramos una mayor colaboración por parte del paciente.[4]

Es importante realizar una exploración de la válvula nasal antes de introducir el espéculo, empleando un retractor o simplemente una torunda de algodón colocada en el ángulo superior de la misma y utilizando simplemente la luz frontal. El paciente estará colocado en hiperextensión cervical y, sin deformar el vestíbulo, podemos valorar la válvula (ángulo y simetría), tanto en reposo como en inspiración profunda. La maniobra de Cottle (tracción externa sobre las partes blandas de la mejilla) permite objetivar los cambios objetivos y subjetivos de la respiración nasal. Con el pulgar sobre la punta nasal y realizando presión en sentido craneal, podemos valorar la situación del extremo caudal del cartílago septal y su situación en relación a las cruras mediales.[1] Estas maniobras deben realizarse prescindiendo de los espéculos nasales para evitar deformaciones que enmascararían obstrucciones por alteraciones de la válvula nasal.

Figura 4
Rinoscopia en un niño.

La rinoscopia anterior permite observar la región más ventral de las fosas nasales, especialmente las áreas de Cottle: I (vestibular), II (valvular), III (ático nasal).[4]

Las zonas de la cavidad nasal que podemos explorar son:

- Suelo de la cavidad nasal. En circunstancias idóneas podemos valorar su porción más posterior, llegando incluso a objetivar la cara dorsal del velo del paladar, cuya motilidad podemos valorar indicando al paciente que emita el sonido "U".[2]

- A nivel medial, debemos examinar el tabique nasal. A este nivel valoraremos la existencia de dismorfias septales, tanto en dirección anteroposterior como craneocaudal. También podemos identificar la presencia de luxaciones o subluxaciones septales. Ante la presencia de una deformi-

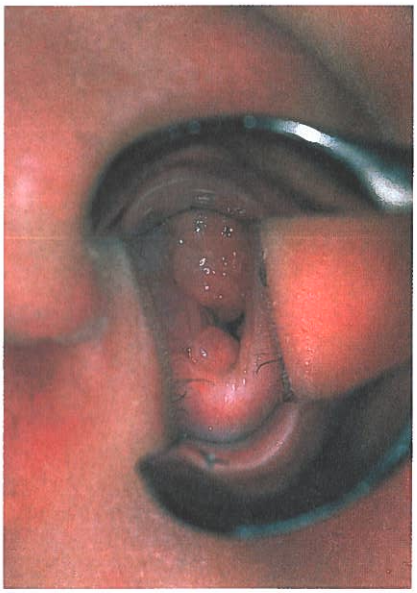


Figura 5
Rinoscopia anterior.
Papilomatosis de fosa nasal izquierda.

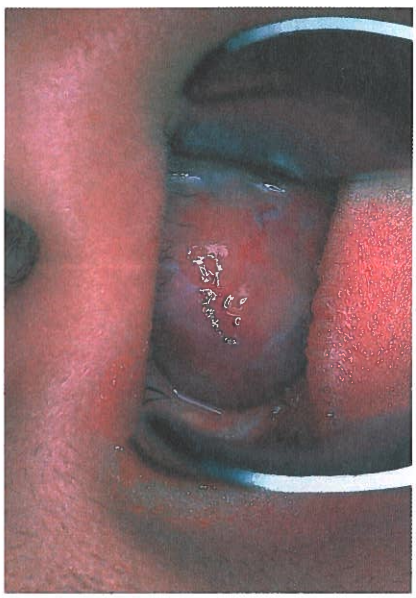


Figura 6
Rinoscopia anterior.
Angiofibroma ocupando totalmente la fosa nasal izquierda.

dad del tabique nasal, es importante tener en cuenta que aquéllas localizadas en la región anterior tienen mayor repercusión funcional que las que se presentan en la región posterior.[2]

- Lateralmente, observamos los cornetes y los meatos. El color de la mucosa que recubre el cornete inferior varía en función de la patología existente. La hipertrofia de los cornetes inferiores es una causa frecuente de patología obstructiva nasal. El meato medio recibe secreciones de los senos frontal, maxilar y etmoidal anterior. La existencia de alteraciones a este nivel indica con gran probabilidad la existencia de patología sinusal. La hiperextensión de la cabeza del paciente nos facilitará la exploración del cornete y meato medios.[1]

- El cornete superior y la región olfatoria no son visibles habitualmente en la rinoscopia anterior.

- La región más posterior, que viene determinada por la coana, es difícilmente objetivable por rinoscopia anterior y se requieren otros procedimientos diagnósticos (rinoscopia posterior y endoscopia nasal) para valorarla adecuadamente.

En esta fase de la exploración, debemos tener en cuenta lo siguiente: 1) aspecto de la mucosa; 2) situación y deformidades del tabique nasal, y existencia de perforaciones; 3) secreciones nasales; 4) estado de ingurgitación de los cornetes y permeabilidad meatal; 5) neoformaciones y cuerpos extraños; 6) puntos sangrantes y fragilidad del tejido al tacto[1,3] (figuras 5, 6, 7 y 8).

Rinoscopia posterior

En la actualidad, es una técnica en desuso, dado que exige una gran colaboración por parte del enfermo, así como dosis importantes de habilidad y entrenamiento del explorador. Por otro lado, la información que nos ofrece ha sido superada tanto por la endoscopia rígida como por la flexible.[1,3]

Permite estudiar el *cavum* o rinofaringe, las coanas y el tercio posterior de las fosas nasales. Su ejecución es inexcusable ante la sospecha clínica de un tumor de *cavum* (obstrucción nasal unilateral, epistaxis, adenopatías laterocervicales u otitis serosa unilateral).[2]

Para la realización de la técnica, debemos anestesiar la cavidad orofaríngea para abolir el reflejo nauseoso. A continuación, mantenemos la lengua deprimida utilizando un depresor con la mano izquierda, mientras introducimos un espejito con la derecha hasta rebasar el velo del paladar.[1-3] Es importante que no contactemos con ninguna estructura al realizar la maniobra.[2,3] Las estructuras a visualizar son:

- Borde posterior del septo (vómer).
- Orificios coanales.
- Techo del *cavum*.
- Rodetes y orificios tubáricos y la fosita de Rosenmüller.

En caso de no conseguir una correcta visualización, podemos recurrir a un retractor del velo del paladar o a traccionar el mismo con dos sondas introducidas por las fosas nasales.[1-3] De todos modos, la práctica de una endoscopia nasal evita la realización de esta maniobra (figura 7).

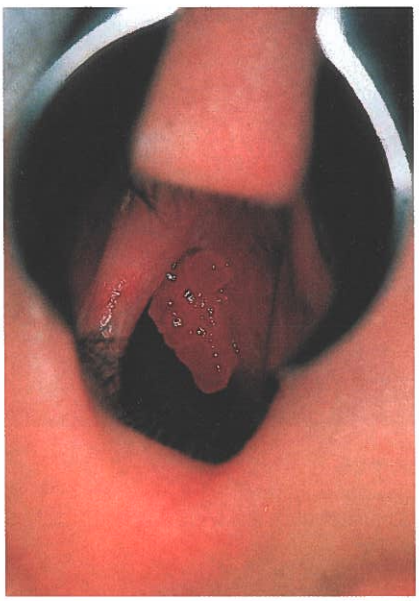


Figura 7
Rinoscopia anterior.
Papiloma nasal pediculado en el techo de la fosa nasal derecha.

EXPLORACIÓN MICROSCÓPICA

También podemos realizar una exploración de las fosas nasales con el microscopio otológico. Para ello, debemos emplear una lente de 250 ó 300 mm, y un aumento de 0,6x o 1x.[1,5] Separando las alas nasales con un espéculo, podemos examinar hasta los dos tercios anteriores de las fosas nasales. Con el microscopio se obtiene una buena iluminación y visión magnificada de la mucosa nasal, pero proporciona una visión inadecuada de la pared externa de la fosa.[1] Cuando nos encontramos ante una desviación septal anterior, una hipertrofia de cornetes o unas fosas nasales estrechas, la exploración queda limitada.[5]

En la edad pediátrica resulta muy útil, dada la dificultad de introducir un endoscopio en estos pacientes.[1]

ENDOSCOPIA NASAL

La endoscopia nasal permite una excelente observación de todas las estructuras de la cavidad nasal, ya que podemos visualizar áreas tradicionalmente inaccesibles a la rinoscopia anterior (área IV de Cottle o turbinal, y V o Coanal), así como el complejo osteomeatal o el receso esfenoetmoidal.[2] Por otro lado, nos permite realizar biopsias de lesiones sospechosas, así como tomar muestras para estudios microbiológicos.

Material

- Fuente de luz fría (mínimo 150 W).
- Cable de fibra óptica.
- Endoscopios nasales rígidos de 4 mm de diámetro (en niños o en desviaciones septales importantes es útil el endoscopio de 2,7 mm)[1,2] y 25 cm de longitud de diferentes ángulos de visión: 0°, 30°, 70°. Reciente-

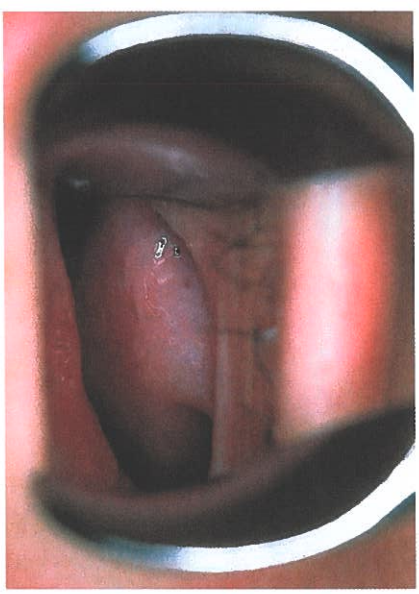


Figura 8
Rinoscopia anterior.
Hipertrofia de cornete inferior en paciente alérgico.

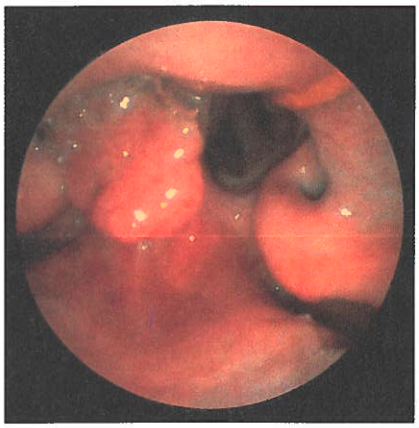


Figura 9
Rinoscopia posterior.
Tumoración de nasofaringe.

mente, se ha introducido la óptica de 45°, que tiene un manejo más sencillo que la de 70°.[1,2,4,5]

Descripción de la técnica

Lo primero a tener en cuenta es que siempre debe realizarse una exploración sistemática para no olvidar ninguna de las áreas a estudiar, así como no causar lesiones durante la exploración.[5]

Debe colocarse al paciente en una posición cómoda previamente a iniciar la prueba. Para ello, existen dos formas:[5]

- Sentado con la cabeza apoyada.
- Decúbito supino flexionando 25° o 30° el cuerpo.

Para facilitar la exploración, se realiza una pulverización de aerosol de anestésico local en las fosas nasales y se introducen tiras de algodón empapadas en solución de tetracaína al 2%, con 0,1 mg de adrenalina por mililitro, que se retiran a los 10 minutos.[2,5]

A continuación, se inicia la exploración con la óptica de 30°, humedeciendo la punta de la lente en una sustancia antivaho.[5] Las primeras zonas a explorar son el vestíbulo nasal, la porción anterior del septo y la cabeza del cornete inferior.[2,5]

Una vez sobrepasada la cabeza del cornete inferior, dirigiendo el endoscopio hacia atrás y arriba, podemos visualizar el *Agger nasi*, la cabeza del cornete medio y el meato medio. A este nivel, podemos identificar la apófisis uncinforme y, en ocasiones, el relieve de la bulla etmoidal.[5] Si giramos la óptica y dirigimos la mirada en dirección craneal, podemos ver la zona del receso frontal.

Proseguimos la exploración siguiendo el suelo de la fosa nasal hasta sobrepasar la cola del cornete inferior y el arco coanal, penetrando en la rinofaringe (*cavum*). Las estructuras a identificar son: el rodete tubárico, la trompa de Eustaquio, la fosita de Rosenmüller y la placa faríngea. Girando el endoscopio, se puede visualizar el rodete tubárico contralateral.[2,5]

Si existen secreciones patológicas a este nivel, es importante determinar si discurren por detrás o por delante del rodete tubárico, ya que este hallazgo se corresponde con una afección sinusal anterior o posterior, respectivamente.[2]

Introduciendo el endoscopio en el meato inferior se puede ver el techo del mismo, así como el orificio de drenaje del conducto lacrimal, situado aproximadamente a 1 cm del extremo anterior del meato inferior.[2,5] La exploración endoscópica del meato inferior es más sencilla en sentido posteroanterior, retirando gradualmente el endoscopio desde la cola del cornete.[2]

Con la óptica de 70° y de atrás hacia delante, dirigiendo la visión hacia arriba, se visualiza el techo de las fosas nasales, el cornete superior y el receso esfenoetmoidal con el *ostium* esfenoidal, que no es visible en la mayoría de los casos.[5]

Introduciendo la óptica de 30° en el meato medio y luxando suavemente el cornete medio, se localiza en la parte más alta y anterior la confluencia de los tres canales (cornete-unci-bullar), observando los *ostiums* que allí confluyen.[5] Existen autores que no recomiendan realizar la luxación del cornete medio, ya que puede causar reacciones vagales muy intensas a pesar de una anestesia tópica adecuada. En caso de no poder penetrar en el meato medio, es importante valorar el área delimitada por la cabeza del cornete medio y la apófisis unciforme, puesto que la existencia de patología a este nivel nos informa de posible patología en el meato medio[2] (figura 10).

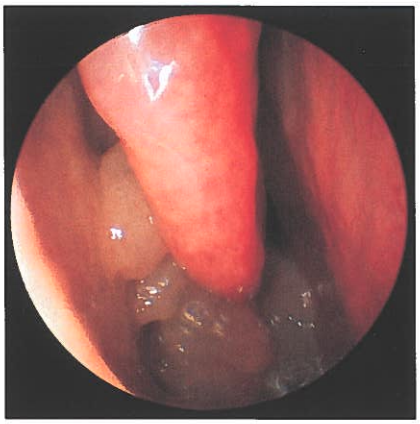


Figura 10
Endoscopia nasal.
Poliposis nasal izquierda.

Rinofaringoscopia

El epifaringoscopio es de utilidad para la valoración de la rinofaringe. Tiene un calibre mayor que los endoscopios y una angulación de 90°. Se introduce la óptica en posición invertida por la cavidad oral, lo que nos permite valorar el borde posterior del septo, las colas de los cornetes medio e inferior, los rodetes tubáricos y la placa linfoidea.[5] En caso de que existan dificultades anatómicas (velo del paladar flácido) o que el paciente presente un exceso de reflejos, pulverizaremos la orofaringe con un aerosol anestésico.

Endoscopia sinusal

La endoscopia sinusal del seno maxilar o sinusoscopia consiste en la introducción de un endoscopio (de 30 ó 70°) a través de una meatotomía inferior, lo cual nos permite una observación directa del seno.[2] Para realizar la meatotomía inferior, se coloca un trocar de punción unos milímetros por detrás de la entrada del seno, se desplaza el mango hacia la cara y se dirige hacia el canto externo del ojo. Mediante movimientos de rotación, se atraviesa el septo internasosinusal. Se introduce la óptica de 30° una vez retirado el mandril,[5] se observa el estado de la mucosa, se recogen secreciones y, a través de la doble punción (por el meato inferior y la fosa canina), se pueden hacer biopsias bajo control visual directo.[2] Actualmente, esta técnica está en desuso por ser una maniobra molesta para el paciente, por no estar exenta de complicaciones[2] y porque el tratamiento antibiótico asociado a una punción sinusal no ha demostrado mayor efectividad que el mismo tratamiento sin punción.[6] De todos modos, existen indicaciones para esta técnica: biopsia de una masa tumoral intrasinusal y recogida de secreciones para estudio microbiológico en casos que no mejoran a pesar del tratamiento antibiótico adecuado.[2] La punción sinusal tiene especial interés diagnóstico en pacientes inmunodeprimidos, dada la presencia de gérmenes poco habituales.

La endoscopia del seno esfenoidal se puede realizar directamente a través del *ostium*, o bien introduciendo la óptica junto a la vaina del trocar, dirigiéndola hacia la pared anterior del seno esfenoidal, cerca del septo y aproximadamente 1 cm por encima del reborde coanal, realizando la punción a este nivel.[5] A fin de realizar esta maniobra, es preciso conocer el tamaño del seno, para lo cual es necesario realizar un TAC axial y coronal.

La endoscopia del seno frontal tiene escasas indicaciones y debe realizarse en quirófano bajo anestesia general y tener una radiografía simple en posición nasomentoplaca.[5] Se realiza una incisión transcutánea y se fresa un orificio de 4 mm de diámetro por el que introducimos las ópticas.

Endoscopia flexible

También se puede realizar la exploración de las cavidades nasales con el fibroscopio flexible. Como ventaja, presenta una menor yatrogenia y la posibilidad de controlar cavidades quirúrgicas como el seno maxilar, gracias a la posibilidad de anulación de su óptica, que le permite adaptarse a la anatomía de la región a explorar. Por su parte, el endoscopio rígido da una mayor calidad de imagen y permite utilizar instrumental, pues sólo se precisa una mano para sostener la óptica.

Los endoscopios flexibles pueden tener diferentes longitudes y calibres. Los que nos ofrecen mejor imagen son los de 4 mm, que permiten un radio de giro en su extremo distal de 130 a 180° hacia arriba y de 80 a 100° hacia abajo. Existen fibroendoscopios pediátricos de 2 mm de diámetro que permiten una introducción más sencilla en las fosas nasales de los niños, pero son más frágiles y la imagen es de menor tamaño.[1]

Del mismo modo que con la endoscopia rígida seguimos una sistemática a la hora de realizar la exploración, también debemos seguirla con el endoscopio flexible.

En primer lugar, introduciremos el fibroscopio por la fosa nasal más amplia, sin necesidad de emplear anestesia tópica, salvo en casos determinados (niños, pacientes con fosas estrechas, hipertrofia de cornetes y desviaciones septales). Se dirige el endoscopio paralelamente al suelo de la fosa, explorando el meato inferior hasta la coana. Girando el extremo distal del fibroscopio, se puede evaluar la rinofaringe prácticamente en su totalidad. Se extrae lentamente el fibroscopio y se vuelve a introducir, siguiendo ahora el meato medio, visualizando la apófisis unciforme, hiato semilunar, bulla etmoidal, etc. Siguiendo la cara ventral del cornete medio llegamos al borde superior de la coana y, haciendo un giro superior, se puede observar en ocasiones el receso esfenoidal. Por último, tras retirar e introducir nuevamente el fibroscopio, podemos explorar el techo de la fosa.[7]

TRANSILUMINACIÓN O DIAFANOSCOPIA

La transiluminación fue considerada en el pasado como una técnica adyuvante en el diagnóstico de la patología sinusal, pero en la actualidad ha sido reemplazada por otras más sensibles. El fundamento de la técnica se encuentra en el hecho de que las secreciones purulentas absorben luz, de tal modo que una reducción en la transiluminación normal del seno maxilar nos orienta hacia la existencia de una colección purulenta dentro del mismo.[8]

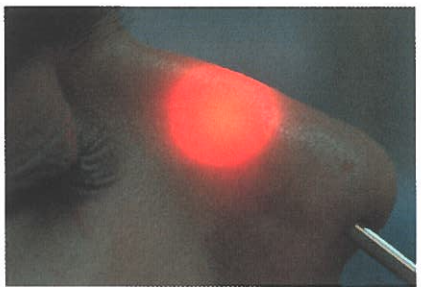


Figura 11
Transiluminación nasal.

La técnica se realiza colocando al paciente en una sala completamente oscura e introduciendo el diafanoscopio en la cavidad oral del paciente, valorando el grado de iluminación de los tejidos blandos de la cara en la región anterior al seno maxilar.[3,8] La exploración de los senos frontales se realiza iluminándolos a través del ángulo interno de la órbita,[3] si bien es cierto que en éstos solamente ocurre la transiluminación cuando han sido operados.[9] Debemos comparar siempre la transmisión de luz a través de los dos senos. Si es igual en ambos, prácticamente se puede descartar la opacidad.[10] También podemos valorar la permeabilidad de los senos frontales y maxilares utilizando el fibroscopio flexible como estímulo lumínico. Así, Friedman[9] propone este método para valorar posoperatoriamente el éxito de la cirugía endoscópica sobre el seno frontal y observa que una transiluminación positiva del seno frontal se correlaciona con un seno libre de patología en la imagen de tomografía computarizada en el 100% de los casos. Para este autor, la transiluminación con el fibroscopio también nos permite saber, intraoperatoriamente, si nos encontramos en el seno frontal o en celdas vecinas.

Para Low,[11] en manos de personal experimentado, la transiluminación es una herramienta útil para el diagnóstico de la sinusitis, pero sólo los resultados negativos son útiles (nivel III de evidencia). Por otro lado, Otten[8] considera la transiluminación como un método obsoleto para el diagnóstico de la sinusitis en niños.

Actualmente, contamos con técnicas diagnósticas con una mayor sensibilidad y especificidad y la transiluminación tiene un papel limitado en la práctica clínica diaria (figura 11).

EXPLORACIÓN DE OTROS ÓRGANOS

Cuando nos encontramos ante un paciente con patología infecciosa nasosinusal, nuestra exploración del mismo debe ampliarse a otros órganos que también expresan signos y síntomas clínicos de la alergia. Es importante, por tanto, realizar una exploración completa de posibles manifestaciones alérgicas a nivel ocular, ótico, dermatológico y respiratorio.

Exploración oftalmológica

Los pacientes con rinitis alérgica asocian con frecuencia conjutivitis alérgica estacional, dentro del cuadro de polinosis o fiebre del heno, característico de los pacientes atópicos.[12] Así, en estos pacientes podemos apreciar prurito ocular, lagrimeo y enrojecimiento. También se objetiva una leve inyección de la conjuntiva palpebral. Durante las crisis, puede existir quemosis intensa.

Los pacientes con sinusitis pueden presentar patología oftalmológica como complicación de su proceso sinusal. Así, podemos objetivar celulitis orbitaria, absceso subperióstico y absceso orbitario.

Exploración otológica

Los pacientes con patología inflamatoria nasosinusal refieren frecuentemente síntomas de patología ótica, fundamentalmente derivada de insuficiencia tubárica. Estos pacientes presentan plenitud aural, acúfenos, hipoacusia variable y otalgia. En la otoscopia se puede apreciar retracción timpánica y derrame seroso.

Por lo expresado anteriormente, debemos buscar la presencia de una otitis seromucosa en pacientes con patología alérgica nasal.

Exploración dermatológica

La atopia es un estado caracterizado por una tendencia a la síntesis de IgE específica para antígenos ambientales, lo que conlleva una susceptibilidad elevada a padecer enfermedades como asma, fiebre del heno y dermatitis atópica.[13] Esta clara asociación entre rinitis y dermatitis atópica nos obliga a conocer determinadas lesiones dermatológicas que nos permiten acercarnos al diagnóstico de estas patologías. Las lesiones dermatológicas y síntomas característicos de la dermatitis atópica son:

- Prurito.
- Piel seca o xerosis.
- Aumento de líneas palmares.
- Queratosis folicular.
- Pliegues infraorbitarios de Dennie-Morgan.
- Reactividad vascular con tendencia a la vasoconstricción, expresada por palidez cutánea, frialdad de los dedos, dermografismo blanco.
- Signo de Hertogue: alopecia parcial o total de la cola de las cejas.
- Línea de implantación frontotemporal del cabello baja.

- Pitiriasis alba: máculas redondeadas, blanquecinas en mejillas y cara externa de los brazos.
- Acrovesiculosis, dishidrosis o pulpitis digital atópica: pápulas edematosas, vesículas y ampollas muy pruriginosas en manos y pies.
- Dermatitis plantar juvenil.
- Queilitis atópica: sequedad de los labios con descamación, fisuras y grietas.
- Eccema areolar.

Exploración bronquial

La asociación existente entre rinitis alérgica y asma está bien documentada por estudios clínicos, epidemiológicos y fisiopatológicos. El 20-40% de los pacientes con rinitis sufre asma, mientras que el 30-50% de los asmáticos padece rinitis.[14] Actualmente se ha desarrollado el concepto de "vías respiratorias unificadas", de tal manera que todas las vías aéreas forman parte de una entidad única influenciada por un proceso inflamatorio común.

La rinitis alérgica se correlaciona y constituye un factor de riesgo de la aparición de asma, de tal manera que la prevención y el tratamiento precoz de la rinitis alérgica puede prevenir la aparición de asma.

Todos estos datos nos indican que debemos valorar tanto las fosas nasales como el árbol bronquial cuando nos enfrentamos al diagnóstico de una rinitis o de asma.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Sarandeses García A, Fabra Llopis JM.** Cirugía Funcional y Estética de la Nariz. Ponencia Sociedad Española de ORL. 2002.
2. **Valero AL, Mullol y Miret J.** Técnicas de Exploración y Diagnóstico Nasal y Sinusal. MRA ediciones, SL.
3. **Becker W, Naumann HH, Pfaltz CR.** Otorrinolaringología. 2ª edición española. DOYMA. 1992.
4. **Recher K, Montserrat Gili JR, Gras Cabrerizo JR, Morán Guash J, Vergés Bueno J.** Exploración Clínica, Funcional y de Imagen de las Fosas Nasales y Senos Paranasales. Manual del Residente de ORL y Patología Cérvico-Facial. IM&C, SA. 2002.
5. **Bernal Sprekelsen M, Massegur H, Ademá JM, Sprekelsen C, Moina M, Fabra Llopis JM.** Cirugía Endoscópica Nasosinusal Básica y Avanzada. Ponencia Sociedad Española de ORL y Patología Cérvico-Facial. 2001.
6. **Lund VJ et al.** Infectious Rhinosinusitis in Adults: Classification, Etiology and Management. International Rhinosinusitis Advisory Board. Ear Nose Throat J 1997;12:4-22.

7. **Ortega Fernández C, Ortega del Álamo P, Alacio Casero J.** Exploración de las Fosas Nasales. Rinitis: Patología Alérgica Nasal. Módulo 6. Coordinadores: Soler R, Til Pérez G. 2002.
8. **Otten F, Grote JJ.** The diagnostic value of transillumination for maxillary sinusitis in children. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngolgy. 18(1989):9-11.
9. **Low DE, Desrosiers M, McSherry J, Garber G.** A practical guide for diagnosis and treatment of acute sinusitis. CNMJ 1997;156(Suppl 6):1-14.
10. **Strone M, Kelly JH, Fried MP.** Manual de ORL: diagnóstico y tratamiento. Salvat 1987.
11. **Sánchez Salorio M, Díaz-Llopis M, Benítez del Castillo JM, Rodríguez Ares MT.** Manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades generales. Sociedad Española de Oftalmología 2001.
12. **Castells A, Aparicio G.** Personalidad atópica: rasgos diferenciales. Rinitis: Patología Alérgica Nasal. Módulo 3. Coordinadores: Soler R, Til Pérez G. 2002.
13. **Friedman M, Landsberg R, Tanyeri H.** Intraoperative and Postoperative Assesment of frontal Sinus Patency by Transillumination. Laryngoscope 2000;110-4:683-84.
14. **Mullol I Miret J, Picado Vallés C.** Rinitis y asma. Rinitis: Patología Alérgica Nasal. Módulo 5. Coordinadores: Soler R, Til Pérez G. 2002.

CAPÍTULO 19

Rinomanometría

Josep Maria Fabra, Joan Ramon Montserrat,
Juan Ramón Gras Cabrerizo, Kataryna Kolañczak,
Albert Pujol, Ignacio Viza

INTRODUCCIÓN

La rinomanometría es un método exploratorio objetivo de gran valor para el estudio de las resistencias mecánicas que ofrecen las fosas nasales al ser atravesadas por la columna aérea en las distintas fases de la respiración. El convencimiento de que la simple exploración de la nariz es insuficiente para valorar correctamente la influencia de las deformidades anatómicas y alteraciones funcionales en el comportamiento aerodinámico del flujo nasal ha sido, a lo largo del desarrollo de la rinología, ampliamente investigado por numerosos autores utilizando diferentes métodos, directos e indirectos, de escasa fiabilidad. Los avances de la técnica paramédica han sido aprovechados para desarrollar los aparatos de rinomanometría actuales, sustituyendo los rotámetros que median el flujo y los manómetros de agua que median la presión por hipersensibles transductores de presión y neumotacómetros microprocesados con mínimos errores estándar de gran exactitud en las medidas de la presión y el flujo.[1-3]

MÉTODOS RINOMANOMÉTRICOS ACTUALES

La mecánica y las características cuantitativas y cualitativas de flujo aéreo que atraviesa las fosas nasales pueden medirse por métodos dinámicos, haciendo respirar activamente al paciente, o por métodos estáticos, indicando al

paciente que retenga su respiración y haciendo pasar un flujo aéreo a través de las fosas nasales a una presión preestablecida.[1-6]

En la actualidad, disponemos de los siguientes métodos rinomanométricos:

1. Rinomanometría anterior activa utilizando dos olivas, una para cada ventana nasal. Una mide la presión y la otra el flujo (figura 1). Es un método fácil, incluso posible en niños y que permite la olfatometría objetiva,[7] pero tiene los inconvenientes siguientes: a) se deforman las ventanas nasales con la colocación de las olivas y se modifica secundariamente la sección del estrecho vestibulofosal, con lo que se pueden falsear los valores del rinomanograma; b) se necesitan diferentes tamaños y formatos de olivas; c) las posibilidades de fuga son altas; d) la medida no es posible cuando existe una obstrucción total de una fosa nasal o una perforación septal; y e) el equipo tiene que ser calibrado en cada prueba.

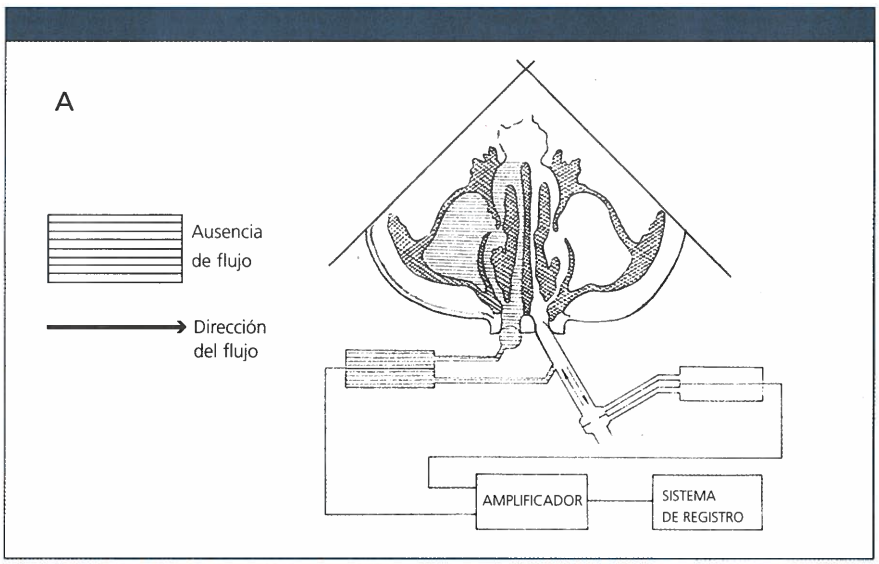


Figura 1
Rinomanometría anterior activa utilizando dos olivas: una mide la presión y la otra el flujo. Las zonas sombreadas muestran las partes donde no existe un flujo aéreo.

2. Rinomanometría anterior activa utilizando una mascarilla facial. Una de las ventanas nasales se sella herméticamente con una cinta adhesiva transparente, atravesada por un tubo de plástico que servirá para el registro de la presión, mientras que el flujo se mide a campo abierto mediante una conexión con la mascarilla (figura 2). Este método rinomanométrico presenta como ventajas el que no se deforme la ventana nasal, pocas posibilidades de fuga a nivel del ostium, no se precisan olivas, se pueden registrar el gradiente de presión y el flujo simultáneamente; y como inconvenientes, el que es un método más lento y laborioso, existen posibilidades de fuga entre la cara y la mascarilla, no es realizable cuando existe una oclusión total de una fosa nasal o una perforación septal, y no permite realizar una olfactometría objetiva.[7]

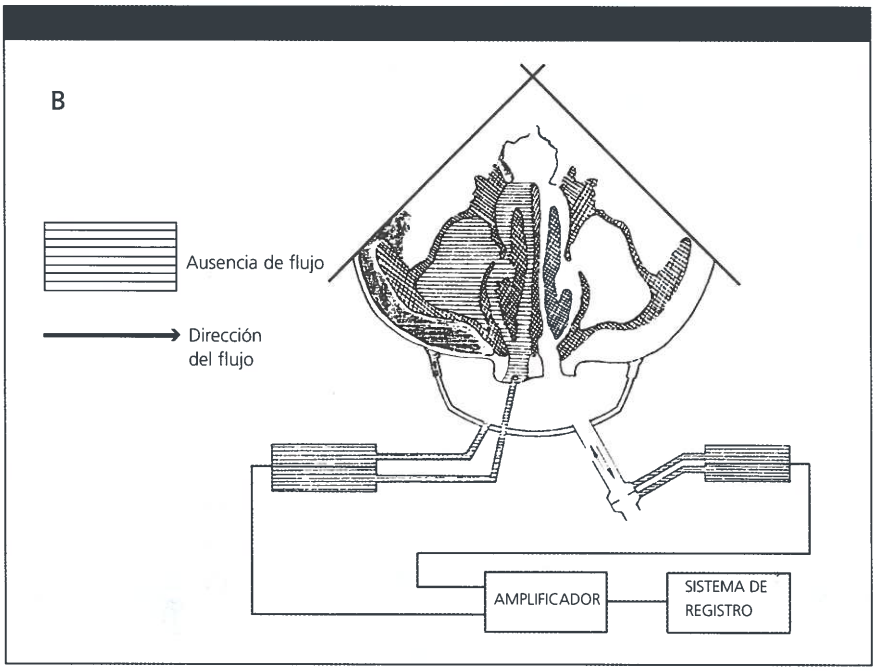


Figura 2
Rinomanometría anterior activa utilizando una mascarilla facial atravesada por un tubo que se aplica con una cinta adhesiva sobre la ventana oval. El flujo se mide a "campo abierto" con un neumotacógrafo conectado directamente a la mascarilla. Las zonas sombreadas muestran las partes donde no existe flujo aéreo.

3. Rinomanometría posterior activa, en la que el paciente respira por ambas fosas nasales en el interior de una mascarilla conectada a un neumotacógrafo para medir el flujo, mientras que un tubo situado en la boca y conectado a un transductor de presión mide la presión nasofaríngea (figura 3). Como ventajas podríamos citar el respeto absoluto de la integridad anatómica de las ventanas nasales, mide la resistencia total, registra

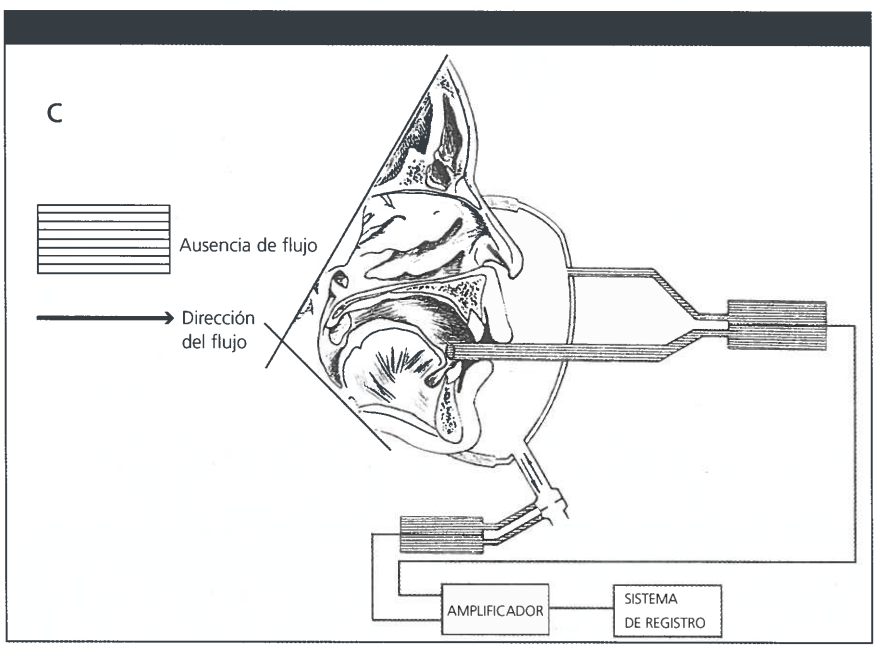


Figura 3
Rinomanometría posterior activa. El paciente respira por ambas fosas nasales en el interior de una mascarilla facial conectada a un neumotacógrafo para medir el flujo. La presión nasofaríngea se mide por un transductor de presión conectado a un tubo situado en la boca. Las zonas sombreadas muestran las partes donde no existe flujo aéreo.

simultáneamente el gradiente de presión y el flujo, y la prueba es posible aunque exista una fosa nasal completamente obstruida o una perforación septal; sin embargo, es un método más laborioso, no se pueden estudiar separadamente las fosas nasales y la prueba es irrealizable en un 50% de los casos.

4. Rinomanometría anterior pasiva, en la que se insufla, a través de una oliva colocada en una fosa nasal, un flujo aéreo constante y preestablecido, generalmente de 250 cm^3/seg, y se mide la presión inducida por las resistencias nasales sobre éste, a un nivel dado de la oliva nasal (figura 4). Es un método fácil y rápido, realizable en niños, el equipo es económico, no requiere prácticamente calibración y puede estudiar la resistencia de una fosa nasal aunque la otra esté totalmente bloqueada. Tiene como principal desventaja la poca sensibilidad del método y las amplias posibilidades de error.

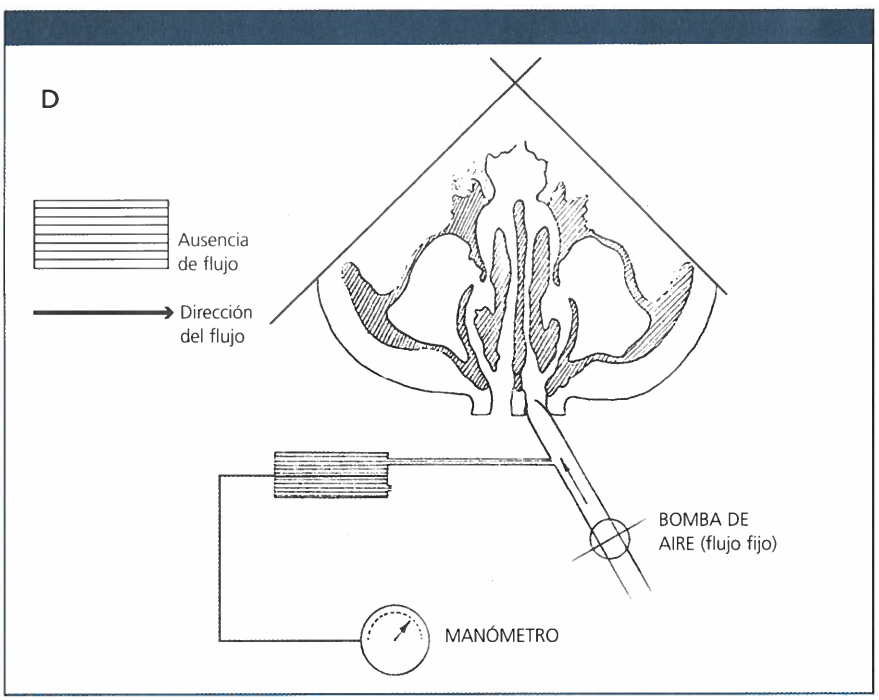


Figura 4
Rinomanometría anterior pasiva. A través de una oliva colocada en una fosa nasal se insufla un flujo constante de 250 cm^3/seg y se mide la presión inducida por las resistencias nasales.

Cada uno de estos cuatro métodos rinomanométricos tiene unas indicaciones específicas. El *International Standardization Committee on Objective Assessment of Nasal Airway* recomienda, para la evaluación clínica más usual, el empleo de la rinomanometría anterior activa, usando una mascarilla, reservándose la rinomanometría posterior pasiva para estudios de investigación respiratoria y para los casos en que, existiendo una perforación septal, interesa conocer la resistencia total que ofrecen las fosas nasales. La rinomanometría anterior pasiva se reservaría para el estudio del test de provocación nasal o para estudios de revisión de grandes colectivos.[5,6,8]

RINOMANOMETRÍA CLÍNICA

En la actualidad, el sistema rinomanométrico más útil en la práctica rinológica habitual es la rinomanometría anterior activa, utilizando una mascarilla y registro informatizado. Disponemos de un moderno rinomanómetro, en el que hemos participado activamente en su puesta a punto (Rhinospir Pro-2004) (figura 5), conectado a un ordenador y éste a una inscriptora que nos permite un estudio de los flujos en cm^3/seg existentes en las fosas nasales derecha e izquierda a 75, 100, 150 y 300 Pa de presión, tanto a la inspiración como a la espiración, con un registro sobre un eje de coordenadas X-Y y otro sinusoidal oscilográfico de los treinta segundos más significativos de la prueba, lo que nos permite obtener todos los parámetros cualitativos y cuantitativos que el estudio rinomanométrico nos puede suministrar.[1-3,9]

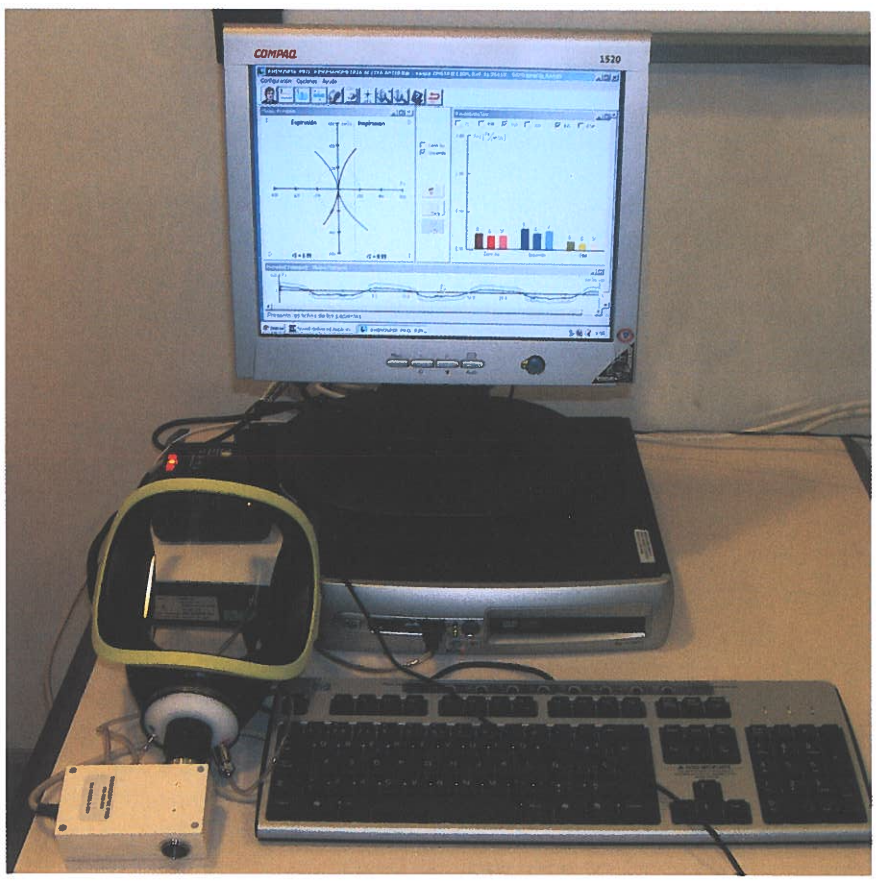


Figura 5
Rhinospir Pro 2004® conectado a la mascarilla facial con el neumotacógrafo incorporado.

INDICACIONES

La valoración de un rinomanograma correctamente realizado nos proporciona una serie de datos sobre la mecánica del flujo que atraviesa las fosas nasales que nos permiten esclarecer los siguientes puntos:

1. La relación existente entre las deformidades anatómicas y su repercusión funcional, lo que permite evitar tanto el error de hipervalorar desviaciones septales muy evidentes desde el punto de vista anatómico, pero en la que coexisten compensaciones de la pared turbinal que permiten un flujo correcto con ciclos nasales dentro de la normalidad, como el error de hipovalorar discretas desviaciones septales que afectan el área valvular y que al variar la sección vestibulofosal tienen gran repercusión funcional.

2. Estudiar el efecto de insuficiencias respiratorias de vías aéreas bajas que alteran la función respiratoria nasal. La rinomanometría es concluyente en el diagnóstico diferencial de la topografía de la insuficiencia respiratoria.

3. Evidenciar la subjetividad del paciente.

4. Comprobar la eficacia funcional de un tratamiento quirúrgico.

5. Cuantificar la hiperreactividad nasal en sus distintas pruebas.[1-3,9-11]

TÉCNICA

En principio, y siguiendo la normativa del *International Standardization Committee on Objetive Assessment of Nasal Airway*, procedemos de la siguiente manera: a) se informa al individuo a experimentar que debe abstenerse de utilizar en las 24 ó 48 horas previas a la exploración tanto fármacos locales o generales como irritantes de la mucosa nasal (es decir, alcohol y tabaco), que sean capaces de modificar las resistencias nasales; b) se mantiene al sujeto a experimentar en reposo durante treinta minutos como mínimo; y c) se mantiene el local de experimentación dentro de unos límites constantes de temperatura y humedad relativa.[5,6]

La exploración se inicia realizando una rinomanometría en condiciones estándar, siguiendo las premisas mencionadas. Con el enfermo sentado, se limpian las ventanas nasales con un detergente para eliminar la grasa cutánea y se aplica sobre la ventana de la fosa nasal que no se va a explorar una cinta adhesiva transparente, atravesada por una canulita de plástico flexible (figura 6), evitando cualquier deformación de la ventana que pueda repercutir en la sección del estrecho vestibulofosal contralateral. Se conecta esta cánula flexible al tubo que mide las presiones y se apoya firmemente la mascarilla, que ya se halla conectada al neumotacógrafo que mide los flujos, sobre la cara del paciente, vigilando que no exista escape alguno. Se indica al paciente que respire normal y pausadamente hasta que se logren flujos estables. Esta prueba nos permite estudiar la relación $\Delta P/V$ en condiciones normales.[1-3,5]

A continuación, se repite la prueba exactamente para la otra fosa nasal en condiciones estándar. Esta prueba permite conocer y estudiar todos los parámetros relacionados con la presión y flujo en condiciones basales.

La experimentación continúa con la prueba de dilatación. Ésta consiste en efectuar una rinomanometría siguiendo los pasos indicados, pero modificando el ángulo valvular del estrecho vestibulofosal. Nosotros utilizamos un método muy simple para abrir el estrecho vestibulofosal. Consiste en un trocito triangular de silastic unido a una seda, que se pega a la parte externa del ala nasal y de la mejilla. El calibre de la seda no altera en absoluto el hermetismo del sistema y, traccionando del extremo distal, es posible abrir el ángulo valvular y modificar el área del estrecho vestibulofosal a voluntad. Al abrir el ángulo valvular puede aparecer una mejoría en la relación ΔP/V obtenida en la anterior prueba, muy significativa en los sujetos que presentan una patología en el área valvular. En cambio, los resultados se mantienen invariables o empeoran si la causa de la disfunción nasal se sitúa en áreas nasales posteriores.[1-3,9]

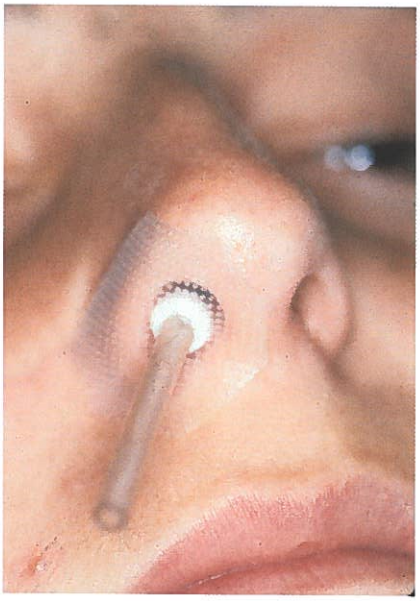


Figura 6
Fosa nasal sellada con una cinta adhesiva transparente atravesada por una canulita de plástico flexible.

Se prosigue con la prueba de vasoconstricción, que resulta de especial utilidad para estudiar las resistencias nasales situadas por detrás del estrecho vestibulofosal. Como métodos de vasoconstricción de los cornetes se pueden utilizar tanto el ejercicio físico como diferentes fármacos vasoconstrictores, mientras se deje constancia de esto en la cabecera de la prueba. Nosotros usamos generalmente la xilometazolina o el clorhidrato de metoxamina. Aplicamos dos nebulizaciones en cada fosa nasal, esperamos 5 ó 6 minutos y repetimos dos nebulizaciones más. Al cabo de otros 5 ó 6 minutos, repetimos la rinomanometría. Si observamos un decremento de la presión y/o un incremento del flujo suficientemente significativos como para mejorar la razón ΔP/V determinada en condiciones basales, la prueba es positiva y consideraremos que la insuficiencia respiratoria nasal es preferentemente funcional por hiperplasia de los cornetes o por la existencia de crestas septales impactantes en áreas posteriores.[1,8-11,13]

CALIBRACIÓN

Todos los equipos rinomanométricos deben ser calibrados periódicamente, debido a las alteraciones que, por el uso y el tiempo, pueden ocurrir en los circuitos electrónicos y elementos mecánicos del sistema. Es muy útil el uso de una Resistencia patrón (Rp) de valor conocido, 150 Pa, conectada al neumotacógrafo y respirar a través de ella por la boca. Es lo que se conoce con el nombre de "nariz artificial". La fiabilidad del método es suficiente, pero las revisiones periódicas del equipo deben aprovecharse para realizar calibraciones más exactas.[1,5,6]

HIGIENE

Se deben adoptar una serie de precauciones tanto para la limpieza de la mascarilla como de los tubos de conducción. El tubito y la cinta adhesiva que se fija en las ventanas nasales son desechables. La mascarilla debe lavarse con una solución esterilizante o, como mínimo, con alcohol, después de cada paciente. Con cierta periodicidad debe esterilizarse, preservando el neumotacómetro, el conjunto de mascarilla y tubos, sobre todo si existe la sospecha de contaminación.[1,5,6]

REGISTRO

Los datos obtenidos en la rinomanometría quedan registrados en un rinograma constituido por dos partes bien diferenciadas. En la primera se registra sobre un eje de coordenadas X-Y la relación matemática existente entre el gradiente de presión (ΔP) expresado en Pascales y el flujo (V) expresado en cm^3/seg.[1,5,6]

La segunda parte del rinograma consta de las curvas que relacionan los parámetros presión-tiempo y flujo-tiempo de los treinta minutos más significativos de la prueba, obtenidos por un sistema microprocesado de registro sinusoidal (figura 7).[1,4,9-12]

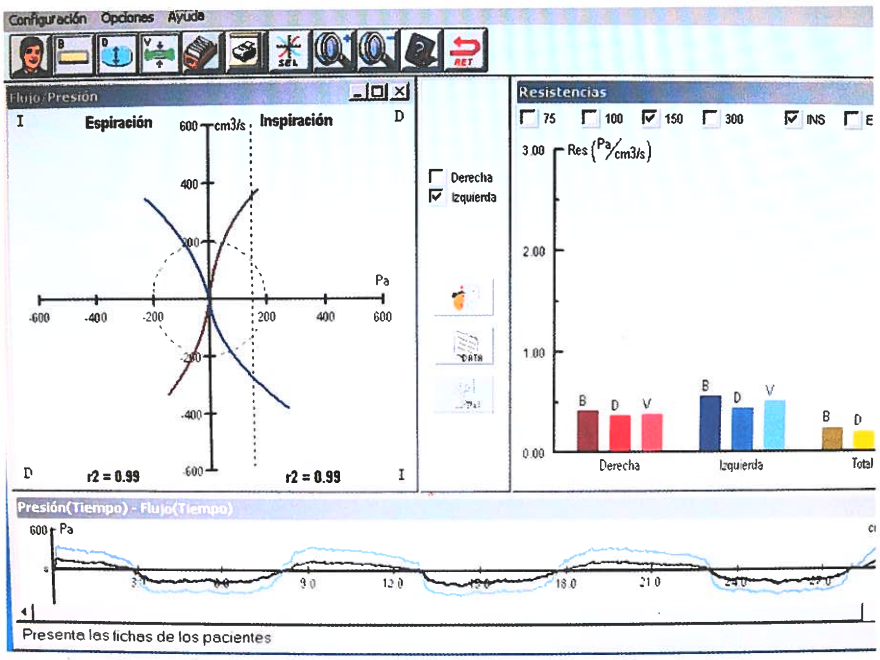


Figura 7
Representación gráfica de la rinomanometría anterior activa utilizando una mascarilla facial (véase explicación en el texto).

RESULTADOS

Se obtienen los valores del flujo expresado en centímetros cúbicos por segundo a 75, 100, 150 y 300 Pa, tanto para la inspiración como para la espiración para cada una de las fosas, la suma de los flujos de ambas fosas a las distintas presiones y las resistencias parciales o totales de todos estos parámetros.[1-3,14]

Desde el punto de vista cuantitativo, se consideran los valores del flujo en la parte media del ciclo respiratorio, es decir, a 100 y 150 Pa de presión. En cambio, no tiene tanto interés, si no es para estudios fisiológicos del inicio del ciclo o del colapso alar, los valores del flujo a 75 Pa y 300 Pa.[1-3,14]

El flujo total a 100 Pa es normal a partir de 530 cm^3/seg en el sexo femenino y de 550 cm^3/seg en el masculino. El flujo total a 150 Pa es normal a partir de 630 cm^3/seg y 700 cm^3/seg para los sexos femeninos y masculinos, respectivamente.[1-3,14]

Se establece un diagnóstico rinomanométrico en condiciones basales en función del flujo total de la siguiente manera: para el sexo masculino, a 150 Pa si el flujo total se halla entre 600 y 700 cm^3/seg se trataría de una obstrucción leve; entre 500 y 600, obstrucción moderada; entre 300 y 500, obstrucción severa; y menos de 300 cm^3/seg, obstrucción muy severa. Mientras que para el sexo femenino la gradación sería la siguiente: entre 530 y 630 cm^3/seg, la obstrucción sería leve; entre 430 y 530, sería moderada; entre 230 y 430, severa; y menor de 230 cm^3/seg, muy severa.[15]

La razón existente entre la fosa mejor y la peor a 100 Pa y 150 Pa varía entre 1 y 1,9, presentando una moda estadística de 1,2 para todas las presiones (figura 8).

Cualitativamente, se ve que la inflexión exponencial de la curva se inicia a partir de los 150 Pa (flujo turbulento). Desde este mismo punto de vista cualitativo se considera el comportamiento de la curva cuando se doblan las presiones. Al incrementar las presiones de 75 Pa a 150 Pa y de 150 Pa a 300 Pa, el flujo sufre un incremento medio del 40% (figura 9).

Las resistencias calculadas en paralelo no exceden los 0,43 Pa/cm^3/seg.[1,13,14,16]

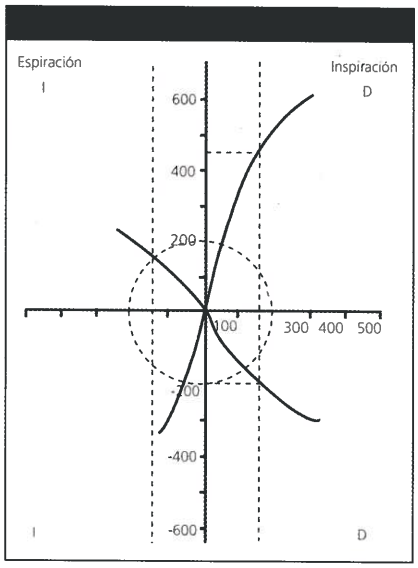


Figura 8
El grado rinomanométrico de obstrucción nasal puede empeorar si el cociente entre los flujos mejor y peor es mayor de 1,9.

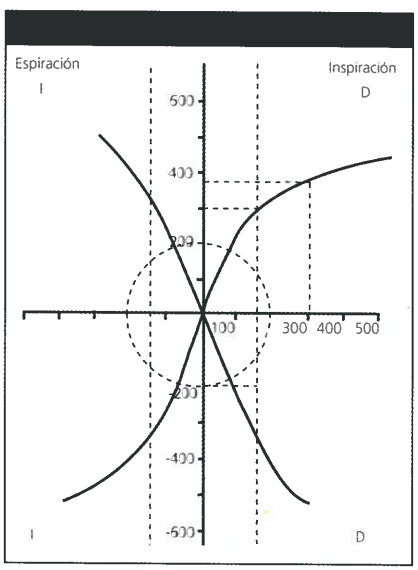


Figura 9
El grado rinomanométrico de obstrucción nasal puede empeorar cuando el porcentaje de ΔV al doblar la presión diferencial de 150 a 300 Pa es menor al 25%.

CONCLUSIÓN

Una experimentación rinomanométrica seria y bien realizada permite analizar un amplio número de parámetros que, convenientemente valorados, son de gran utilidad en la elaboración de un diagnóstico diferencial correcto.

RESUMEN

La rinomanometría es un método de exploración objetivo que nos permite analizar las resistencias nasales al paso de la columna de aire en las distintas fases de la respiración. Actualmente, disponemos de diferentes métodos rinomanométricos: rinomanometría anterior activa utilizando dos olivas, rinomomanometría anterior activa usando mascarilla facial, rinomanometría posterior activa y rinomanometría anterior pasiva. El sistema de elección, en la práctica clínica diaria, es la rinomanometría anterior activa utilizando una mascarilla y un registro informatizado. Nos permite valorar la repercusión funcional de las diferentes deformidades anatómicas y poder clasificarlas en leves, moderadas, severas y muy severas según los diferentes valores obtenidos. En nuestro ámbito de trabajo, se consideran valores de normalidad rinomanométrica un flujo superior a 630 cm^3/s y a 700 cm^3/s a 150 Pa para los sexos femenino y masculino, respectivamente. Además, la rinomanometría nos permite evidenciar la subjetividad del paciente respecto a su sensación de obstrucción nasal, comprobar la eficacia funcional después de un tratamiento quirúrgico y cuantificar la hiperreactividad nasal en sus distintas pruebas.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Fabra JM.** Rinomanometría anterior activa. Tesis Doctoral. Barcelona 1990.
2. **Fabra JM.** Rinomanometría. En: Abelló P, Traserra, eds. Otorrinolaringología. Barcelona: Ed. Doyma 1992;298-301.
3. **Fabra JM.** Rinomanometría informatizada. En: Ademà JM, Bernal M, Massegur H, Sprekelsen C, eds., Cirugía endoscópica nasosinusal. Madrid: Ed. Garsi, 1994;111-5.
4. **Olivé A.** El test de provocación nasal mediante Rinomanometría Anterior Activa. Tesis Doctoral. Barcelona, 1986.
5. **Clement PAR, Cauwenberge P, Vogt K, Hasegawa M, Renon J, Fabra JM, Togawa K, Malm L, Bachert K, Sulsenti G, Eccles R, Ghaem A.** Minutes of the 3rd meeting of the International Committee of Standaridization of Rhinometry. Atenas. 1986.
6. **Kern EB.** Committee Report on Standardization of Rhinomanometry. Int Rhinol 1981;19:231-6.
7. **Ademà JM, Montserrat JM.** Olfacto-rhinomanotry, Rhinology. 1982;20:21-5.
8. **Ghaem A.** La rhinomanometrie. Méthodes et indications. Les cahiers d'ORL, 1988; (Suppl T):XXIII.
9. **Montserrat JM.** Rinomanometría Clínica. Tesis Doctoral. Barcelona, 1974.
10. **Liern M.** La rinomanometría, criterios de normalidad, valor clínico en rinología. Tesis Doctoral, Valencia, 1979.
11. **Gil Moret J.** Rinomanometría. Acta Otorrinolaringología Esp 1986;37.6:407-9.
12. **Melon J.** La mesure de la perméabilité nasale en expertise. Acta Oto-Rhino-Lar Belg 1975;29:1143-53.
13. **Broms P.** Rhinomanometry, Thesis Malmo, 1.980.
14. **Clement PAR, Dack JJ.** Some statistical data about anterior rhinomanometry. Int Rhinology 1980;18:197-207.

15. **Vogt K, Schumacher M, Fabra JM.** Subcommittee Mathematical Models. Standard Computerized Rhinomanometry.(De próxima publicación en Rhinology). 2002.
16. **Mackay IS.** Measurement of nasal airflow and resistance. Jour of the Roy Soc of Med 1979;72.

CAPÍTULO 20

Rinometría acústica

César Orús, Josep Maria Fabra, Juan Ramón Gras Cabrerizo, Joan Ramon Montserrat, Albert Pujol, Zenaida Piñeiro

RESUMEN

La Rinometría Acústica (RA) es un método objetivo, sencillo y rápido que permite medir las dimensiones de la cavidad nasal. El método, basado en el análisis de la reflexión del sonido, permite el cálculo de las áreas de sección transversa y el volumen de toda la fosa nasal, o de cualquier segmento que interese estudiar, en función de la distancia desde la narina.

La RA puede aplicarse en el estudio de todas las patologías nasales donde interese cuantificar el grado de permeabilidad y/o obstrucción nasal, esto es, dismorfias septopiramidades, hipertrofias de cornetes, rinitis y poliposis nasal. Sin embargo, su utilidad es mayor en aquellas indicaciones donde interesa medir los cambios de volumen que sufre la mucosa nasal o la patología durante un corto espacio de tiempo. Por ello, en la monitorización de las pruebas de provocación nasal o en la valoración de la respuesta de la mucosa nasal a fármacos es donde ha alcanzado mayor difusión. Su rapidez y facilidad de manejo, junto con el hecho que mide directamente la congestión turbinal producida por el alergeno estudiado, ha hecho que desplace a la rinomanometría anterior en esta indicación.

Sin embargo, la información que aporta la RA es estática; el registro se obtiene con el paciente en apnea, por lo que no traduce la repercusión aereodinámica que produce la obstrución. La medida objetiva de las alteraciones

del flujo y en las resistencias producidas por las diferentes patologías está, sin duda, mejor reflejada por la rinomanometría anterior activa. Su diferente metodología hace que ambas pruebas se complementen y ninguna sustituya a la otra.

Por último, la RA es especialmente útil en el estudio de la patología nasal del niño muy pequeño (<4 años), así como de su crecimiento nasofacial.

CONCEPTO. REVISIÓN HISTÓRICA

En 1988, el danés Ole Hilberg[1] introduce la reflectometría acústica en el estudio de las dimensiones de la fosa nasal. Nace la rinometría acústica. Una técnica rápida, objetiva y no invasiva que permite medir las áreas de sección transversa de la fosa nasal en función de la distancia.

En el momento de su aparición, se generaron grandes expectativas exageradamente optimistas en lo referente a su utilidad y aplicabilidad clínica. Hoy en día, con una mayor experiencia, y con el conocimiento de muchos estudios de validación, se tiene una impresión más real de su utilidad y sus limitaciones.

Desde el punto de vista tecnológico, la rinometría ha sufrido un importante desarrollo orientado a mejorar su fiabilidad y su aplicación clínica. Quizás, la introducción de transductores de ruido continuo de banda ancha haya representado la mejora más significativa, junto con la aparición de los adaptadores nasales anatómicos. A mediados de los años 90, el *International Standardization Committee on Objective Assessment of Nasal Airway* publica el protocolo exploratorio estandarizado aconsejable en adultos.

En la misma década aparece en el mercado la miniprueba, que es una optimización de la prueba de adultos, pensada para poder ser aplicada en niños, incluso en recién nacidos. La rapidez con la que se obtiene un registro, junto con el hecho de que necesita de muy poca colaboración por parte del paciente, han hecho que la rinometría acústica tenga una excelente aplicación en pediatría.[2,3] Es la primera vez que el rinólogo dispone de un método objetivo y sencillo para medir la permeabilidad nasal en la primera infancia.

Actualmente, la RA está asentada y establecida en la mayoría de servicios de ORL y alergología. La RA se ha impuesto como un método exploratorio muy valioso para la medida del segmento anterior y medio de la fosa nasal.

BASES FÍSICAS ELEMENTALES DE LA REFLECTOMETRÍA ACÚSTICA

La reflectometría acústica se fundamenta en el hecho de que una onda acústica es en parte reflejada, y en parte refractada, cuando hay un cambio de

impedancia en el medio en que se desplaza. Si trasladamos este hecho al rinómetro, observamos (figura 1) que la bujía genera un pulso acústico en el extremo de la izquierda del tubo. Mientras el área de sección del tubo se mantiene constante, la onda sonora no se refleja. Cuando cambia el área de sección, y con ello la impedancia, una parte de la onda sonora es reflejada y una parte es refractada según la siguiente relación:

$$Pr = Pi\ Z1\text{-}Z0/Z1\text{+}Z0$$

siendo Pi la onda acústica incidente, Pr la onda reflejada, Z0 la impedancia inicial y Z1 la nueva impedancia. Así se deduce que, mientras Z1 sea igual a Z0, la Pr será igual a 0. Es decir, si no hay cambio de impedancia, no hay onda reflejada. Cuando Z1<Z0, la onda reflejada será negativa (medio de baja impedancia), y cuando Z1>Z0 la onda reflejada será positiva (medio de alta impedancia). Cada onda acústica de la gráfica representa un cambio de impedancia. El análisis consecutivo de las diferentes ondas reflejadas es el método que permite la transformación y obtención de gráficos bidimensionales de las áreas de sección transversa en función de la distancia.

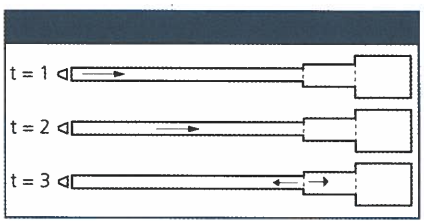


Figura 1
Bases físicas de la reflectomía acústica. Generación de la onda reflejada en función del cambio de impedancia.

La introducción del DSP (*Digital Signal Processor*) ha mejorado la exactitud de las medias obtenidas con los antiguos rinómetros de bujía que emitían ondas acústicas no continuas, que permitían únicamente un análisis unitario de cada onda. Una onda, una respuesta. El DSP genera un ruido de banda ancha continuo que permite el análisis simultáneo de las múltiples ondas reflejadas que se sobreimponen el tubo. La comparación estadística entre el ruido generado y el ruido reflejado, a través del algoritmo de Ware-Aki, permite transformar las ondas reflejadas en un registro de las áreas en función de la distancia.

RECOMENDACIONES TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR

A continuación, se describe un resumen de las recomendaciones sugeridas por el *International Standardization Committee on Objective Assessment of Nasal Airway* para la estandarización de la rinometría.[4]

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

2. Los adaptadores recomendados son los anatómicos, dado que está demostrado que son los que menos deforman el vestíbulo nasal. Sin embargo, en los casos en los que la medida del vestíbulo o la válvula sea de poca importancia, puede ser lícito utilizar los adaptadores cónicos.

3. Los rinómetros para uso pediátrico tienen sus adaptadores específicos. La rinometría en cavidades pequeñas tiene una mejor resolución espacial, porque se pueden utilizar frecuencias más altas del espectro acústico, que son mejores "medidoras". Por ello, se recomienda optimizar el rinómetro, aumentando el filtro de paso de bajos en esta indicación.

4. Todo rinómetro tiene que cumplir unos requisitos de fiabilidad y repetibilidad que han de estar garantizados por el fabricante. En la tabla 1 se exponen los requisitos medidos sobre una nariz artificial estándar.

Tabla 1. Requisitos de fiabilidad y repetibilidad del rinómetro en nariz artificial

Variable	Rango	Fiabilidad	Repetibilidad
Distancia	0-10 cm	mejor que 2 mm	
Área (dist. 0-10 cm)	0-10 cm^2	mejor que 0,1 cm^2 o 10%	CV menor al 5%
Volumen (0-5 cm)	0-20 cm^3	<2% de la desviación	CV menor al 2%
Área mínima		mejor que 0,05 cm^2 o el 5%	CV menor al 2%

5. En el momento de publicar los resultados, se recomiendan las siguientes medidas. Área y distancia de las dos primeras escotaduras *I-notch* (*isthmus* área) y *C-notch* (parte anterior del cornete inferior). El volumen de la fosa debe expresarse entre el 0 y los 5 primeros centímetros, de manera que se obvian los segmentos más posteriores y así se evita la influencia de los senos paranasales. Para el registro de los cambios de la mucosa nasal se recomienda el registro del volumen nasal entre el 2° y 5° centímetros. No realizan ninguna sugerencia respecto a la representación gráfica de la curva de área-distancia. Ésta puede ser en modo lineal o logarítmico en función de la que se considere más demostrativa.

6. El procedimiento de registro se ha de realizar siguiendo un protocolo estandarizado:

a) El paciente debe estar en reposo y aclimatado al ambiente unos 15 a 30 minutos antes de las mediciones. Sentado, no en decúbito. No debe haber ingerido ni haberse aplicado ningún tipo de medicación que modifique la fisiología nasal durante tres días previos a la prueba. Debe quitarse las gafas en caso de llevarlas. Se le ha de explicar lenta y claramente todo el procedimiento. El paciente debe estar en "respiración contenida" (apnea) durante las mediciones con la finalidad de obviar la influencia que producen las presiones inspiratorias y espiratorias durante el registro.

b) El lugar de la prueba tiene que estar bajo unas condiciones de temperatura y humedad relativas constantes. Si se producen variaciones, se debe de calibrar de nuevo el aparato. Se han de rechazar los registros con ruido ambiental superior a 60 db, porque pueden distorsionar el registro.

c) El explorador tiene que seguir un buen entrenamiento hasta que consiga obtener registros repetidos, que tengan un coeficiente de variación inferior al 5% en narices descongestionadas.

d) El adaptador nasal ha de aplicarse bajo un ángulo y presión constante que no distorsione la narina. La obertura del adaptador nasal tiene que ser igual o superior a la narina. Debe de utilizarse siempre el mismo adaptador durante el seguimiento de las mediciones. Para asegurar un correcto sellado, se aplica vaselina pastosa en el margen del bisel del adaptador.

Repetibilidad. Reproductibilidad

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

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

Los estudios de validación demuestran que tanto la **repetibilidad** como la **reproductibilidad** de la rinometría acústica es muy buena. Así, Djupesland,[5] trabajando en modelos tubulares, obtiene repetibilidades excelentes con un coeficiente de varianza (desviación estándar dividida por la media) menor al 0,6% y reproductibilidades altas con coeficientes de varianza menores al 4%. Al realizar la prueba *in vivo*, en un paciente, las cifras de repetibilidad y reproductibilidad disminuyen por la aparición de artefactos y errores que se generan durante la obtención del registro. De cualquier modo, las cifras de reproductibilidad *in vivo* siguen siendo muy aceptables, con coeficientes de variación del 6% para el volumen nasal y del 8% para el ATM.[6] Estos resultados hacen a la RA una prueba muy válida para la aplicación clínica.

Artefactos y errores durante las mediciones

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

Causas atribuibles al explorador

El punto clave para obtener un registro fiable y reproducible es la interfase entre el adaptador nasal y la narina. El ángulo, la presión y el sellado entre ellos tienen que ser "perfectos". Una fuga de energía conduce a una sobreestimación del registro, mientras que una excesiva presión del adaptador sobre la narina conduce a un hundimiento del ala nasal que se traduce en una infravaloración del registro de las áreas del segmento anterior de la fosa. Los rinómetros actuales disponen de un mecanismo que informa de la correcta presión del adaptador. Sin embargo, la aplicación de vaselina en el extremo nasal del adaptador para facilitar la hermeticidad mejora la reproductibilidad.

Los cambios en el ángulo producen también registros poco reproducibles.[6] Fisher et al. demuestran que alterando el ángulo de ataque del tubo sónico en el plano axial y coronal se producen cambios considerables en la parte anterior del trazado. Por ello, algunos autores como Pasali[7] o Fisher[8] abogan por la utilización de estabilizadores de la cabeza y del tubo sónico para mejorar asegurar una angulación constante. Sin embargo, está demostrada que una persona entrenada y experta[9] puede obtener registros reproducibles y fiables con la técnica habitual de suspensión manual del tubo.

Causas debidas al sujeto explorado

El cambio de la postura, los movimientos del paladar,[6] la no aclimatación del paciente al lugar de la prueba,[10] así como cambios respiratorios bruscos[11] durante la realización de la prueba generan errores de registro. Una correcta y detallada explicación previa a la realización de la prueba corrige en gran manera este defecto.

La influencia que ejercen los senos paranasales en el registro rinométrico ha sido exhaustivamente estudiada por Hilberg et al.[12] Estos autores demuestran que el seno maxilar puede contribuir a incrementar las áreas de la zona posterior de la fosa y del cavum, especialmente durante la vasoconstricción (aumenta la permeabilidad del ostium maxilar).

Causas atribuibles a las condiciones ambientales

Los factores ambientales son también causa de errores en rinometría acústica tales como el ruido externo (>60 db), cambios de temperatura[13] o los cambios de presión producidos durante la respiración o deglución (alteran las emisiones del micrófono). Se recomienda que las mediciones se realicen dentro de un ambiente estable.

Factores que dependen del instrumental

La causa de error más frecuente atribuible al instrumental es la falta de calibración del rinómetro. Es necesaria una calibración diaria del rinómetro, así como la comprobación del registro obtenido respecto a un modelo de nariz estándar.

Los adaptadores nasales cónicos intranasales, que se utilizaban antes de que se universalizaran los adaptadores anatómicos, podían aumentar las dimensiones naturales de la fosa. La aplicación de los adaptadores anatómicos reduce la ATM de un 10 a un 15%.[14]

Recapitulando, se podría decir que las pruebas *in vivo* presentan una fuente importante de errores que hacen que la repetibilidad y la reproductibilidad estén en manos del explorador y, por ello, éste tiene que tener una experiencia contrastada.

Fiabilidad

Se define como la concordancia de los resultados obtenidos de la curva rinométrica y los resultados reales de la fosa nasal o del modelo artificial en que se han tomado.

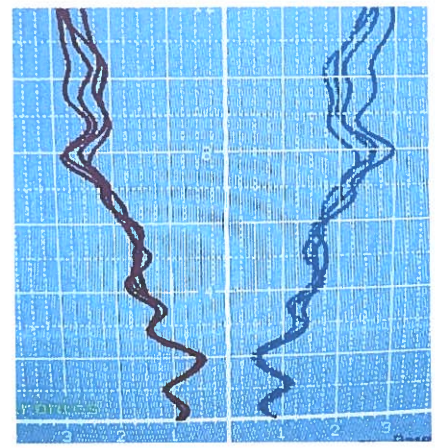


Figura 2
Registro rinométrico normal.

Los diferentes artículos publicados centrados en la fiabilidad de la RA, tanto en modelos tubulares[5,9] como *in vivo*[15], demuestran que la fiabilidad de la rinometría depende en gran medida de estos 3 factores: la distancia, el grado de obstrucción que produce el obstáculo y de la relación que existe entre las dimensiones del adaptador y de la fosa nasal.

La fiabilidad decrece con la distancia. Esto se debe al algoritmo de funcionamiento del rinómetro, que es acumulativo. El cálculo del área de sección de un punto concreto parte del cálculo del punto inmediatamente anterior, de manera que el pequeño error que se genera en cada punto se acumula al punto siguiente. Esta acumulación de errores conduce a una menor fiabilidad a medida que incrementa la distancia.[4] Además, a partir del 5° centímetro puede afectarse el registro por la influencia de los senos paranasales.[12] Resulta aconsejable, si se quiere obviar el efecto de los senos paranasales, aceptar sólo el cálculo del volumen de la fosa de los primeros 5 cm del registro.

La fiabilidad del registro que se encuentra detrás de una gran obstrucción está infravalorada. Se acepta que para aplicación asistencial, constricciones no superiores a 0,28-0,35 cm^2 no interfieren de forma significativa las medidas de las áreas posteriores a una gran constricción en adultos. En niños el valor es de 0,1 cm^2.

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

Interpretación del registro

El **registro** es una gráfica bidimensional que relaciona el área de sección transversa en cm^2 en función de la distancia en centímetros (figura 2). La gráfica de la derecha (roja) corresponde a la fosa nasal derecha, y la gráfica de

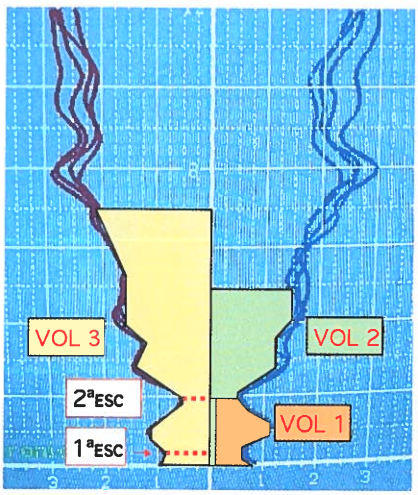


Figura 3
Parámetros de registro:
1ª esc: primera escotadura o i-nocth.
2ª esc: segunda escotadura o C-nocth.
VOL 1: volumen desde narina a 2ª escotadura.
VOL 2: volumen desde narina a 5° cm.
VOL 3: volumen desde narina a 7° cm.

la izquierda (azul) a la fosa nasal izquierda. La prueba se realiza en situación basal y tras vasoconstricción (siguiendo las recomendaciones del *International Standardization Committee on Objective Assessment of Nasal Airway*).

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

Tras la vasoconstricción, el aspecto general del registro no cambia; sólo se modifican los valores de las áreas, que obviamente son mayores. La primera escotadura sufre leves modificaciones, dado que habitualmente no existe tejido eréctil en el ostium interno, mientras que la escotadura-C aumenta significativamente. Este hecho comporta que en un porcentaje variable de rinogramas de fosas normales, el área de sección más estrecha de la fosa en vasoconstricción sea la escotadura-I. A partir de la escotadura-C, al igual que sucede en situación basal, las áreas de sección aumentan lenta y progresivamente.

Los **parámetros de registro** (figura 3) indispensables para definir la curva rinométrica son las dos escotaduras y el volumen nasal hasta el quinto centímetro. Pero, sin duda, el parámetro más importante es la **ATM** (Área sección Transversa Mínima) o **MCA** (*Minimal Cross-section Area*), que es el área de sección transversa del registro más estrecho de la fosa nasal estudiada y es la que condiciona en mayor medida el flujo de aire que pasa por la fosa. En general, en la mayoría de fosas, en situación basal la ATM coincide con la escotadura-C. Tras la vasoconstricción, en ocasiones la ATM coincide con la escotadura-I.

Estos parámetros se miden en situación basal y tras vasoconstricción. Por último, se contemplan también los valores totales producto de la sumación del mismo parámetro en cada fosa.

Otros parámetros

El software del rinómetro permite el cálculo de las áreas, distancias y volúmenes de cualquier parte de su registro. El diseño de estos puntos estará en función de las características del estudio a llevar a cabo. En la tesis doctoral[16] realizada por el autor se contemplaron el VOL1, que es el volumen expresado en cm^3 entre el punto 0 y el punto donde se encuentra la segunda escotadura. Corresponde aproximadamente al volumen del vestíbulo nasal y, por ello, es el volumen que menos incrementa tras la vasoconstricción; el VOL2, que es el volumen de los primeros 5 centímetros de la fosa, representa el

volumen del segmento anterior y medio de la fosa; y el VOL3, que traduce el volumen total (7 cm) de la fosa.

La resta del VOL2 menos el VOL1 expresa el volumen de la fosa entre la segunda escotadura y el centímetro quinto. Este segmento es muy rico en tejido vascular eréctil y es el segmento más utilizado para monitorizar las pruebas de provocación nasal.

Valores de normalidad

Los valores de normalidad publicados en la literatura varían en función de las características demográficas de la población estudiada (raza, edad...), así como de los criterios de selección empleados. Se deduce que los valores de normalidad ideales son los extraídos de la población del entorno donde van a ser aplicados y los extraídos con "tus" propios criterios de selección. Los resultados que se exponen (tabla 2) en este capítulo son los resultados de la tesis realizada por el autor.[16]

Tabla 2. Valores rinométricos de normalidad en adultos según sexo

Hombre adulto:	
1ª escotadura:	0,77 cm^2 (IC 95% = 0,60-0,94) y situada a 0,18 cm (IC 95% = 0,04-0,32) de la narina
2ª escotadura:	0,56 cm^2 (IC 95% = 0,44-0,68) y situada a 1,87 cm (IC 95% = 1,69-2,05) de la narina
Volumen 1:	1,75 cm^3 (IC 95% = 1,38-2,12)
Volumen 2:	5,17 cm^3 (IC 95% = 4,12-6,22)
Volumen 3:	8,35 cm^3 (IC 95% = 6,51-10,19)
Mujer adulta:	
1ª escotadura:	0,55 cm^2 (IC 95% = 0,42-0,68) y situada a 0,26 cm (IC 95% = 0,12-0,40) de la narina
2ª escotadura:	0,47 cm^2 (IC 95% = 0,38-0,56) y situada a 1,83 cm (IC 95% = 1,67-2,00) de la narina
Volumen 1:	1,29 cm^3 (IC 95% = 1,06-1,52)
Volumen 2:	4,35 cm^3 (IC 95% = 3,53-5,17)
Volumen 3:	7,42 cm^3 (IC 95% = 5,99-8,85)

Efecto de la vasoconstricción

La vasoconstricción conduce a un incremento de todas las dimensiones de la fosa nasal. El incremento medio del volumen de los primeros 5 centímetros es aproximadamente del 30%. En la tabla 3 se muestra el incremento medio de los diferentes parámetros.

Tabla 3. Porcentaje de incremento de los parámetros rinométricos tras la vasoconstricción

	ATM	AT4	VOL1	VOL2	VOL3
Hombres	12,3%	55,9%	2,3%	29,3%	31,6%
Mujeres	13,5%	38,4%	1,6%	33%	30,8%

Efecto de la altura y el sexo

Como queda evidenciado en la tesis doctoral,[16] las medidas rinométricas varían en función de la talla y el sexo del sujeto. El incremento de altura conduce a un incremento de todas las medidas rinométricas. Los individuos altos tienen medidas rinométricas más grandes que los individuos bajos. A su vez, el sexo también influencia en las medidas rinométricas. Las medidas rinométricas de la mujer son más pequeñas que las de un hombre de su misma altura.

Aplicaciones clínicas de la rinometría acústica

En términos generales, la RA se puede aplicar en el estudio de todas las patologías que afectan a la fosa nasal y en la mayoría de estudios fisiológicos de la fosa nasal. La utilidad de la información que aporta la rinometría acústica en cada una de las aplicaciones clínicas es diferente. Así, hay aplicaciones donde la información es de alta utilidad, como en las pruebas de provocación nasal, aplicaciones donde la utilidad es complementaria a la anamnesis y a la rinoscopia, como en la valoración de la patología septal y turbinal, de utilidad secundaria, como en la poliposis nasosinusal y, por último, no útil o de utilidad escasa como en el estudio del cavum. En este apartado, sólo se expondrán las aplicaciones que hacen relación al tema de la ponencia.

RA y patología septal y turbinal

Cualquier rinólogo experimentado sabe que una misma lesión puede ser valorada de forma diferente por diferentes observadores.[17] La subjetividad inherente a toda exploración rinológica puede menguarse con la información que aporta la RA. La gran aportación de la RA en esta aplicación es proporcionar información objetiva y cuantificada del grado de obstrucción que produce el tabique y los cornetes.

Esta información hay que ponderarla conjuntamente con la anamnesis y la exploración rinoscópica de la fosa nasal, que son en definitiva los pilares donde se fundamenta la decisión de operar o no al paciente. La valoración aislada del registro puede llevar a conclusiones erróneas.[17]

La RA se utiliza para la selección del candidato a cirugía, para la cuantificación del grado, naturaleza y localización de la obstrucción, para la valoración del resultado quirúrgico y, por último, para el peritaje médico-legal.

Selección del candidato a cirugía

El septum nasal es una estructura formada por la participación de varios huesos y cartílagos y es habitual que tenga cierto grado de dismorfia. La cuestión que ha de plantearse es saber cuál de ellas se ha de corregir quirúrgicamente. Se distinguen 3 situaciones:

1. La situación más frecuente, afortunadamente, es que haya concordancia entre síntomas de obstrucción y las alteraciones anatómicas. En este caso, la indicación quirúrgica es clara y la rinometría aporta una cuantificación del grado de obstrucción. Ningún autor recomienda tomar decisiones quirúrgicas basadas únicamente en el registro rinométrico,[17] aunque Grymer et al.[18,19] sugieren que se pueden seleccionar pacientes para septoplastia basados en los valores críticos de obstrucción nasal (ATM del lado desviado es igual o menor a 0,4 cm^2 en situación basal y de 0,5 cm^2 o menor tras la vasoconstricción).

2. Otra situación se da en pacientes con alteraciones nasales que no refieren síntomas subjetivos de obstrucción. La rinometría acústica puede objetivar la obstrucción y apoyar la indicación de la intervención quirúrgica cuando ésta sea importante. De cualquier manera, es el paciente en última instancia el que toma la decisión de operarse.

3. El tercer grupo estaría compuesto por pacientes con anatomía normal y con síntomas subjetivos de obstrucción. La rinometría acústica contribuye como un argumento a favor del rinólogo, para descartar el tratamiento quirúrgico. Antes de descartar la cirugía, es aconsejable cerciorase de que el registro del tramo entre ostium interno y cabeza del cornete inferior es normal (pequeñas alteraciones anatómicas pueden pasar desapercibidas a la rinoscopia). Más aún, no hay que olvidar que la RA es una prueba estática, y que por tanto puede no registrar los cambios aerodinámicos que se producen en el momento de respirar (colapso alar, cambios de flujo laminar a turbulento). Por ello, debe realizarse una rinomanometría que descarte esta posibilidad.

Cuantificación del grado, naturaleza y localización de la obstrucción

La cuantificación del **grado de obstrucción** se hace en función de varios parámetros, entre los que destacan la ATM, el VOL2, la ATM total y el VOL2 total. La **naturaleza de la obstrucción** puede ser mucosa o esquelética. Una mejoría muy grande de la ATM y del VOL2 después de la aplicación de un vasoconstrictor orientará a un origen fundamentalmente turbinal. La invariabilidad del volumen y de la ATM posvasoconstricción indica una causa septal severa o una hipertrofia esquelética del cornete. Estos dos hechos representan las situaciones puras. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en muchos casos la obstrucción es mixta (tabique + cornete) y el aumento de la ATM y del VOL estará en relación a la proporción relativa que tenga el cornete como causa de la obstrucción global.

La **localización** de la obstrucción se obtendrá a base de observar dónde se encuentra la ATM en cada fosa. Esta localización puede ser anterior o posterior según el tipo de dismorfia.

Valoración del resultado quirúrgico

La RA sólo analiza la vertiente objetiva del resultado, a través de la comparación entre la rinometría pre y posquirúrgica. En ocasiones, y al igual que sucede con la rinomanometría, los parámetros posquirúrgicos no se acercan a la normalidad (a pesar de la satisfacción subjetiva del paciente y la mejora rinoscópica). Este fenómeno puede explicarse por diferentes motivos. Primero, en un mismo acto quirúrgico se suelen realizar diversas maniobras (septoplastia, turbinectomía, luxación de cornetes, rinoplastia) que actúan en sentido contrario y hacen difícil valorar el efecto individual de una única maniobra. Las osteotomías laterales conducen a un estrechamiento del orificio piriforme que puede comprometer la permeabilidad de la fosa.[20-22] Segundo, la septoplastia es una técnica quirúrgica orientada a conseguir la simetría de las fosas nasales. Esta simetría no es siempre sinónimo de fosa permeable. Dependerá del "tamaño" de la fosa. Si la fosa es pequeña, o está insuficientemente desarrollada, nunca será completamente permeable a pesar de que sea simétrica con la fosa contralateral. Un ejemplo claro de esta situación son las fisuras palatinas congénitas, donde la corrección septal no normaliza la permeabilidad. En este sentido, la rinometría acústica puede introducir un nuevo concepto, que es el del tamaño o desarrollo de la fosa. La aplicación de este concepto distinguiría entre fosa normal asimétrica y fosa "hipoplásica" asimétrica. La septoplastia sólo normalizaría el primer tipo de alteraciones. Y, por último, por el efecto del ciclo nasal. Los cambios cíclicos de la mucosa pueden distorsionar los resultados posquirúrgicos. Se recomienda que la valoración de los cambios esqueléticos posquirúrgicos se haga con los parámetros pre y posoperatorios en vasoconstricción.

Rinometría acústica y patología de la válvula

La inmensa mayoría de estudios sobre la fiabilidad de la rinometría constata el gran rendimiento de la RA en la medida de la válvula nasal. Este hecho permite la valoración del resultado de cirugías que se realizan sobre la válvula nasal (colapso alar, retracción alar),[23] así como la valoración de la eficacia de los dilatadores externos del ala.[24] Estos estudios demuestran un incremento del área de sección a nivel del área valvular.

Rinometría acústica y poliposis nasosinusal

Se ha de comentar que la utilidad que aporta la información rinométrica en el manejo de la poliposis nasosinusal es secundaria. A pesar de ello, la RA nos puede ser útil en la cuantificación objetiva del grado de ocupación de los pólipos dentro de la fosa, y como método objetivo para valorar la eficacia de tratamientos médicos[25,26] o quirúrgicos sobre dichos pólipos. Las alteraciones de la ATM y del volumen de la fosa estarán en función del grado de poliposis. El rinograma característico de una poliposis masiva bilateral suele ser el de una

ATM situada a nivel del *itsmus nasi* (sólo se localizará más anteriormente en los casos poco frecuentes en los que los pólipos afloran por la válvula) y una disminución franca del volumen aéreo de la fosa, de manera que las áreas no se incrementan en sentido anteroposterior como ocurre en la fosa normal. La rinometría posquirúrgica suele mostrar cavidades más amplias de lo normal, debido a que la cirugía comporta una nasalización de los senos paranasales que contribuyen a aumentar el volumen aéreo normal de la fosa.

Rinometría acústica y valoración del volumen del cavum

Quizás la limitación más importante de la reflectometría acústica actual es la fiabilidad en la medición del cavum. Los rinómetros actuales miden las dimensiones del cavum de una forma poco fiable, y además son muy groseros en la cuantificación del grado de obstrucción que producen los adenoides en niños. La mayoría de estudios publicados[27,28] demuestran que la RA no es una técnica que permita, aisladamente, la selección del candidato a adenoidectomía. La información rinométrica tiene que valorarse conjuntamente con la información clínica, que es, a la postre, el pilar fundamental para decidir la indicación de la adenoidectomía.

Rinometría acústica en las pruebas de provocación nasal

Ésta es la aplicación en la que la RA ha encontrado mayor difusión y aceptación, por lo que se le ha dedicado un capítulo aparte. Su facilidad de manejo, la gran sensibilidad en la medida directa de la respuesta turbinal tras la aplicación de la sustancia estudiada, ha hecho que poco a poco se imponga a la rinomanometría en esta aplicación. Los estudios comparativos se muestran favorables a esta última, puesto que se muestra más sensible a registrar los cambios de la mucosa seguidos de una instilación mínima de alergeno.[29] La rinomanometría no se puede realizar en pacientes muy obstruidos y/o con un gran componente secretor, y requiere de una gran colaboración por parte del paciente. Sin embargo, todavía no está plenamente establecido ni el parámetro rinométrico ni el porcentaje de reducción para valorar el resultado de la prueba. Reducciones entre el 15 y el 30% de la ATM y un volumen entre el 2° y 5° cm son los más aceptados.

Rinometría acústica en el estudio de las rinitis hipertróficas

Las rinitis hipertróficas se caracterizan por la hipertrofia de la mucosa turbinal, fundamentalmente la que recubre al cornete inferior. Un cornete hipertrófico se debe habitualmente a un aumento de la cantidad de mucosa provocada por la rinitis, si bien el cornete puede estar hipertrofiado por motivos esqueléticos. *A priori*, la rinometría es útil para cuantificar el grado de hipertrofia (combinado con la rinoscopia anterior) y para valorar los resultados de los tratamientos médicos tópicos[31] y generales y los tratamientos quirúrgicos.[30,32-36]

El patrón rinométrico característico de la hipertrofia turbinal es la disminución de la 2ª escotadura (ATM) y del volumen del área turbinal (especialmente del 2° a 5° cm) en situación basal y el gran aumento de estos

parámetros tras la vasoconstricción (la escotadura-I pasa a ser la ATM y se normaliza el volumen del segmento 2-5 cm). Grymer[30] es la primera autora en definir rinométricamente una hipertrofia turbinal. Una hipertrofia turbinal mucosa es aquella que incrementa en un 100% el valor del área de sección de la ATM o del AT3.3 (apertura piriforme) con la vasoconstricción (en c.n. aumenta un 30%). Esta primera definición no está carente de críticas. El ciclo nasal puede alterar este incremento. La fosa en fase de congestión se incrementará más que la que esté en fase de descongestión. Para corregir este sesgo, se sugiere aplicar la suma total (de ambas fosas); aunque esta corrección sólo será válida para los individuos que tengan un verdadero ciclo nasal, que, según los últimos estudios, se acerca tan sólo al 30%.[33,34] Por ello, el concepto rinométrico de hipertrofia de la mucosa turbinal está todavía pendiente de definir con exactitud. La definición de Grymer es relativa al incremento en vasoconstricción, y por ello no es una definición en valor absoluto. La proporción hueso / mucosa de la hipertrofia puede dar lugar a errores, así como la técnica de vasoconstricción y el tiempo de medida.

Rinometría acústica en tratamientos médicos y estudios fisiopatológicos

La capacidad de medir el volumen nasal y los cambios mucovasculares del tejido eréctil de la fosa nasal conllevan que la rinometría acústica sea un método objetivo muy valioso en la valoración terapéutica de fármacos que se aplican con finalidad descongestionante y para realizar estudios fisiopatológicos. Su difusión en esta indicación ha sido muy amplia y extensa, de manera que, hoy por hoy, se considera el método de elección para monitorizar los cambios de la congestión de la mucosa inducida por fármacos (antihistamínicos, corticoides tópicos, pseudoefedrina...) y para diversos estudios fisiopatológicos (ciclo nasal, efecto del frío y la postural corporal...), mostrando en la mayoría de ellos una mayor sensibilidad que la RNM y los cuestionarios clínicos.

Comparativa entre Rinomanometría anterior activa (RNM) y Rinometría Acústica (RA)

La RA y la RNM representan las dos técnicas vigentes para el estudio de la permeabilidad nasal. Hasta hace pocos años, la RM ha sido la técnica de referencia utilizada por otorrinos y alergólogos en el estudio de las diferentes patologías nasales. Con el advenimiento de la RA, se ha generado cierta controversia sobre cuál de estas técnicas exploratorias ofrece mayores ventajas en su aplicación en una patología nasal concreta. Para dar respuesta a dicha controversia, es necesario establecer una comparativa exhaustiva de cada uno de los aspectos que rodean a ambas técnicas exploratorias.

Método

Tanto la RA como la RM son técnicas objetivas y no invasivas para el estudio de la permeabilidad de la fosa nasal. Sin embargo, los métodos son diferentes. La RM es una técnica **activa**, dado que requiere una importante

colaboración del paciente; éste tiene que mantener una respiración natural y espontánea a lo largo de la realización de la prueba. Por otro lado, la RA es una técnica **pasiva,** dado que requiere de una mínima colaboración por parte del paciente.

Este hecho lleva a la primera gran diferencia entre ellas. La RA se puede aplicar de forma rápida y sencilla en recién nacidos y en niños pequeños (menores de 4 años), mientras que es aceptado universalmente que la RM tiene una utilidad muy limitada en estas edades.

Reproductibilidad, fiabilidad

La **reproductibilidad** de la RA es excelente (CV 0,6%). La reproductibilidad de la RNM es ligeramente peor, aunque, para aplicación asistencial, se pueden conseguir fácilmente coeficientes de variación <8%.[36] Por tanto, la diferencia de reproductibilidades no es muy significativa.

La **fiabilidad** del registro rinométrico de la **ATM** y del volumen de los primeros 4 ó 5 cm anteriores de la fosa nasal es aceptable (% error <12%).[35] La fiabilidad del registro rinomanométrico es empírica, dado el registro del flujo y las resistencias que dependen del comportamiento respiratorio que el paciente ha mantenido durante la prueba y que no se pueden repetir con exactitud al volver a realizarla. Además, las características del flujo respiratorio nasal son cambiantes (flujo laminar a turbulento), hecho que no posibilita la creación de un símil matemático que reproduzca fácilmente el flujo.

En resumen, hay que considerar que la reproductibilidad y la fiabilidad de ambas pruebas es aceptable, a pesar de tener limitaciones importantes.

Artefactibilidad y errores durante la realización de la prueba

Se hace difícil responder cuál de las dos técnicas es mas fácilmente artefactable. Dentro de la RA, existen muchas fuentes de error, pero sin duda las más frecuentes son las que dependen del explorador. Sin embargo, la RNM tiene dos fuentes teóricas de error, al poder ser artefactada, tanto por la persona que realiza la prueba como por el comportamiento del paciente. El "examinador" tiene que ser muy cuidadoso con la colocación de los transductores y adhesivos nasales, así como de la máscara facial para no perder la hermeticidad. El paciente tiene que mantener una respiración natural y espontánea. En ocasiones, la sensación claustrofóbica o el nerviosismo puede condicionar alteraciones del ritmo y la profundidad respiratoria, incluso a la obertura de la boca, dando lugar a ritmos anómalos (sin embargo, a diferencia de la rinometría acústica, la obertura de la boca queda reflejada en el registro sinusoide de la presión y flujo, avisando del error).

Resumiendo esta comparativa, se podría decir que ambas técnicas tienen importantes fuentes de error, si bien en manos experimentadas éstas pueden ser evitadas en gran medida.

Manejo

En este aspecto concreto, la comparativa se decanta de forma favorable hacia la rinometría acústica. La simplicidad y la rapidez de la RA son sus mejores cualidades cuando se compara con la RNM, que requiere paciencia y constancia. La RNM es más lenta y consume más cantidad de tiempo. Este hecho hace que la RA sea más aplicable desde el punto de vista asistencial. Se puede realizar durante la primera visita del paciente, sin que ello suponga una incremento significativo del tiempo total de esta visita.

Costos

A pesar de que el coste de mantenimiento de ambos aparatos, como del material fungible que se utiliza, es similar en ambas técnicas, el costo del rinómetro es el doble de un rinomanómetro.

Limitaciones

Los límites de la actual reflectometría acústica son dos. Primero, la medida de las áreas nasales que se encuentran por detrás de una gran constricción. Cuanto mayor es la constricción, mayor es la infravaloración de las áreas que se encuentran detrás de ella. La otra gran limitación de la RA es la medida del volumen del cavum. Respecto a las limitaciones de la RNM, destaca la dificultad de obtener un registro fiable cuando existe una obstrucción nasal completa unilateral, o la secreción nasal profusa cuando se utiliza en las pruebas de provocación nasal. Tanto la RA como la RM no se pueden realizar en caso de perforaciones septales, siendo por tanto una limitación común.

Significado de la información

La información obtenida con RNM es funcional y dinámica,[36,37] mientras que la información que ofrece la RA es geométrica y estática. Esta diferencia es muy significativa, porque la RNM traduciría mejor la sensación de respirar, y además reflejaría los cambios aerodinámicos que se producen durante la respiración, como son el cambio de flujo laminar a turbulento o el colapso alar inspiratorio, que es mucho más difícil que se reflejen en la RA. La RA aporta una descripción estática de las dimensiones de la fosa nasal que representa una medida indirecta de su permeabilidad.

Además, la RNM contribuye con una información adicional exclusiva que no se puede obtener con RA. El registro sinusoidal de los primeros 30 segundos respiratorios aporta información cualitativa sobre el ritmo, la frecuencia y la extensión de la respiración. La comparación entre las curvas de presión y flujo permite obtener una cuantificación numérica objetiva del esfuerzo que representa respirar.

Como resumen de este apartado, sería lógico pensar que la RNM es mejor que la RA como método para objetivar "la sensación de respirar", y la RA sería mejor cuando lo que se pretende es cuantificar el grado de obstrucción que produce una patología, o cuando lo que se monitoriza es el cambio de

volumen turbinal, ya sea por alergenos, sustancias irritantes o por tratamientos médicos. Sin embargo, la mayoría de estudios demuestran que la correlación entre el síntoma IRN con RNM no es mejor que con RA.[16]

Una ventaja de la RA sobre la RNM es que la primera tiene aplicaciones clínicas exclusivas, como son el estudio del crecimiento de la fosa nasal en niños y el estudio de las atresias de coanas y otras malformaciones congénitas nasofaciales.

Grado de correlación entre medidas

Dado que las 2 técnicas se han diseñado para objetivar y cuantificar la permeabilidad nasal, se han realizado muchos estudios que tienen como objetivo establecer el grado de correlación que existe entre las medidas obtenidas con una y otra prueba. La mayoría de estos estudios demuestran una correlación significativa entre las medidas rinométricas y rinomanométricas. Sin embargo, el grado de correlación es moderado y no permite que estas medidas sean extrapolables.[16]

VALORACIÓN FINAL

Teniendo en cuenta todos los resultados de la comparativa realizada, se puede concluir que:

1. La RA es una exploración pasiva, estática, que aporta un registro de las áreas de sección transversa de la fosa nasal en función de la distancia, aplicable en todas las patologías y estudios fisiológicos, indicada en todas las edades y muy útil en niños pequeños. De muy fácil manejo.

2. La RM es una exploración activa que aporta información funcional y dinámica, aplicable en casi todas las edades y en casi todas las patologías, pero de manejo más complejo.

3. Las diferentes metodologías que utilizan la RA y la RM hacen que sus resultados no sean comparables directamente. Ninguna sustituye a la otra, sino que son complementarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF.** Acoustic Rhinometry: Evaluation of nasal Cavity geometry by acoustic reflection. J Appl Physiol 1989;66:295-303.
2. **Pedersen et al.** Nasal cavity dimensions in the newborn measured by acoustic reflections. Laryngoscope 1994;104:1.023-7.
3. **Buenting JE et al.** Nasal cavity Area in term infants determined by acoustic Rhinometry. Laryngoscope 1994;104:1.439-44.

4. **Hilberg O, Pedersen OF.** Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. Rhinology 2000;16(Suppl):3-18.
5. **Djupesland PG, Lyholm B.** Technical abilities and limitations of acoustic rhinometry optimised for infants. Rhinology 1998;36:104-13.
6. **Fisher EW, Morris DP, Biemans JM, Palmer CR, Lund VJ.** Practical aspects of acoustic rhinometry: problems and solutions. Rhinology 1995;33(4):219-23.
7. **Passali D, Biagini C, Di Girolamo S, Bellussi L.** Acoustic rhinometry: practical aspects of measurement. Acta Otorhinolaryngol Belg 1996;50(1):41-5.
8. **Fisher EW, Boreham AB.** Improving the reproducibility of acoustic rhinometry: a customized stand giving control of height and angle. J Laryngol Otol 1995;109(6):536-7.
9. **Parvez L, Erasala G, Noronha A.** Novel techniques, standarization tools to enhance reliability of acoustic rhinometry measuraments. Rhinology 2000;16(Suppl):18-28.
10. **Sipila J, Nyberg-Simola S, Suonpaa J, Laippala P.** Some fundamental studies on clinical measurement conditions in acoustic rhinometry. Rhinology 1996;34(4):206-9.
11. **Tomkinson A, Eccles R.** Errors arising in cross-sectional area estimation by acoustic rhinometry produced by breathing during measurements. Rhinology 1995;33(3):138-40.
12. **Hilberg O, Pedersen OF.** Acoustic rhinometry: influence of paranasal sinuses. J Appl Physiol 1996;80(5):1.589-94.
13. **Tomkinson A, Eccles R.** The effect of changes in ambient temperature on the reliability of acoustic rhinometry data. Rhinology 1996;34(2):75-7.
14. **Roithmann R, Cole P, Chapnik J, Scpirer Y, Hoffstein V, Zamel N.** Acoustic rhinometry in the evaluation of the nasal obstruction. Laryngoscope 1995;105:275-81.
15. **Tomkinson A, Eccles R.** Acoustic rhinometry: do we need a standardized operating procedure? Clin Otolaryngol 1996;21(3):284-7.
16. **C Orús.** Rinometría acústica: criterios de normalidad y correlación rinomanométrica. Tesis doctoral 2004.
17. **Keay D, Smith I, White A, Hardcastle PF.** The nasal cycle and clinical examination of the nose. Clin Otolaryngol 1987;12(5):345-8.
18. **Grymer LF, Hilberg O, Pedersen OF.** Prediction of nasal obstruction based on clinical examination and acoustic rhinometry. Rhinology 1997;35:43-57.
19. **Grymer LF, Illum P, Hilberg O.** Septoplasty and compensatory inferior turbinate hypertrofy: a randomized study evaluated by acoustic rhinometry. J Laryngol Otol 1993;107(5):3-417.
20. **Grymer LF, Hilberg O, Elbrond, Pedersen O.** Acoustic rhinometry evaluation of the nasal cavity with septal deviations, before and after septoplasty. Laryngoscope 1989;99: 1.180-7.
21. **Grymer LF, Gregers-Petersen C, Baymler Pedersen H.** Influence of lateral osteotomies in the dimensions of the nasal cavity. Laryngoscope 1999;109:936-8.
22. **Grymer LF.** Reduction rhinoplasty and nasal patency: change in the cross-sectional area of the nose evaluated by acoustic rhinometry. Laryngoscope 1995;105(4 Pt 1):429-31. Comentario en: Laryngoscope 1995;105(10):1.147-8.
23. **Roithmann R, Chapnik J, Zamel N, Barreto S, Cole P.** Acoustic rhinometric assessment of the nasal valve. Am J Rhinol 1997;11(5):379-85.
24. **Griffin JW, Hunter G, Ferguson D, Sillers MJ.** Physiologic effects of an external nasal dilator. Laryngoscope 1997;107(9):1.235-8.
25. **Scadding GK, Hassab M, Darby YC, Lund VJ, Freedman A.** Intranasal lysine aspirin in recurrent nasal polyposis. Clin Otolaryngol 1995;20(6):561-3.

26. **Elbrond O, Felding JU, Gustavsen KM.** Acoustic rhinometry used as a method to monitor the effect of intramuscular injection steroid in the treatment of nasal polys. The journal of laryngology and otology march 1991;105:178-80.
27. **Riechelmann H, O'Connell JM, Rheinheimer MC.** The role of acoustic rhinometry in the diagnosis of adenoidal hypertrophy in pre-school children. Eur J Pediatr 1999;158:38-41.
28. **Fisher EW, Palmer CR, Daly NJ, Lund VJ.** Acoustic rhinometry in the pre-operative assessment of adenoidectomy candidates. Acto Otolaryngol (Stockh) 1999;115:815-22.
29. **Roithmann R, Shpirer I, Cole P, Chapnik J, Szalai JP, Zamel N.** The role of acoustic rhinometry in nasal provocation testing. Ear Nose Throat J 1997;76(10):747-52.
30. **Grymer LF, Illum P, Hilberg O.** Bilateral inferior turbinoplasty in chronic nasal obstruction. Rhinology 1996;34:50-3.
31. **Robert M, Orús C, Fabra JM, Gispert J, Luria X.** Ebastine 10 mg + Pseudoephedrine 120 mg in patients suffering from cholinergic vasomotor rhinitis. Allergy 1997;37:205.
32. **Passali D, Lauriello M, De Filippi A, Bellussi L.** Comparative study of most recent surgical techniques for the treatment of the hypertrophy of inferior turbinates. Acta Otorhinolaryngol Ital 1995;15(3):219-28.
33. **Fisher EW, Scandding GK, Lund V.** The role of acoustic rhinometry in studying the nasal cycle. Rhinology 1993;31:57-61.
34. **Gungor A, Moinuddin R, Nelson RH, Corey JP.** Detection of the nasal cycle with acoustic rhinometry: techniques and applications. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;120(2):238-47.
35. **Silkoff P, Chakravorty S, Chapnik J, Cole P, Zamel N.** Reproducibility of rhinomanometry and acoustic rinometry in normal subjects. Am J Rhinol 1999;13(2):131-5.
36. **Fabra Llopis JM.** Rinomanometría anterior activa informatizada: criterios de normalidad y fiabilidad de la prueba. Tesis doctoral (1990).
37. **Montserrat Viladiu JM.** Rinomanometría clínica. Tesis doctoral. Barcelona, 1974.

CAPÍTULO 21

Prueba de provocación nasal con alergenos

Antonio Luis Valero, Carlos Serrano

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

La rinitis alérgica es la inflamación de la mucosa nasal ocasionada por una reacción inmunológica mediada por anticuerpos IgE y que clínicamente se caracteriza por prurito nasal, faríngeo y del velo del paladar, estornudos en salvas, rinorrea acuosa y obstrucción nasal.

Han sido múltiples los estudios y publicaciones realizados sobre el uso y estandarización de la provocación bronquial con alergenos, en contraste con las pocas publicaciones realizadas al respecto sobre la prueba de Provocación Nasal (PN), a pesar de la gran prevalencia de la rinitis (5-20%) en la población general. En un estudio epidemiológico realizado sobre más de 4.000 pacientes por la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica, la rinitis fue el motivo de consulta en el 57% de los casos y el asma bronquial en el 35%.

La asociación entre la rinitis y el asma alérgica resulta evidente desde el punto de vista clínico. Estudios epidemiológicos transversales han demostrado que el 70-90% de los asmáticos padece rinitis y que el 20-40% de los riníticos padece asma. Otros estudios refieren que entre el 13 y 38% de los pacientes con rinitis padece asma, en contraste con el 5-15% encontrado en la población normal; y que entre el 28 y 50% de los pacientes con asma padece rinitis, en contraste con el 10-20% encontrado en la población nor-

mal.[1-3] Estos hechos nos deben hacer considerar estas enfermedades como manifestaciones clínicas en diferentes órganos de un mismo proceso; en este caso, una respuesta inmunológica a alergenos ambientales.

Los primeros datos sobre la realización de una PN fueron descritos por Charles Blackley en 1873, que aplicó granos de polen de forma directa sobre la mucosa nasal. Pero no fue hasta 1958 cuando Aschan y Drettner valoraron el efecto de los antihistamínicos en la respuesta de la PN con alergeno, utilizando la rinomanometría posterior y mostrando las posibilidades de uso de esta técnica.

En la década de 1970 aumenta el interés por la PN para su utilización en la práctica clínica diaria, con el objetivo de reproducir la reacción alérgica en la mucosa nasal en condiciones controladas y así poder estudiar los aspectos fisiopatológicos, inmunológicos y farmacológicos de la rinitis alérgica. También en esta década Morrow Brow publica los resultados de las PN realizadas en 2.000 casos y su buena correlación con los resultados de las pruebas cutáneas mediante *prick-test* a polen de gramíneas realizadas en 448 pacientes.

En la década de 1990 se han realizado diversas publicaciones sobre la PN, utilizada principalmente en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la reacción nasal y su respuesta a los diferentes fármacos utilizados en su tratamiento. La PN puede ser definida como la forma de reproducir de forma controlada la respuesta de la mucosa nasal a la exposición de alergenos, irritantes o sustancias que desencadenan una respuesta que se caracteriza por prurito nasal, estornudos en salvas, rinorrea y edema de la mucosa nasal que aumenta la resistencia al paso del aire.

Los signos y síntomas que caracterizan esta enfermedad son el resultado de una respuesta de hipersensibilidad tipo I (IgE mediada) a los alergenos. En ella se produce una exposición al antígeno (alergeno) y éste interactúa con los linfocitos B y T para producir anticuerpos IgE. Estos anticuerpos se unen a células que poseen receptores con alta afinidad para IgE, como mastocitos y basófilos.[4,5] Ante la reexposición al alergeno, éste interacciona con las moléculas IgE fijadas a las células, produciendo alteraciones en la membrana celular que ocasionan la liberación de mediadores. A través del proceso de degranulación, son liberados los mediadores preformados, tales como la histamina, triptasa, hidrolasas y proteoglicanos. Otros mediadores, como las prostaglandinas y los leucotrienos, son formados de nuevo a partir de sustratos de membrana. La liberación de todos estos mediadores produce cambios inflamatorios en el tejido nasal que disminuyen el umbral necesario del alergeno para desencadenar una posterior respuesta inflamatoria, apareciendo sintomatología ante la exposición a una menor cantidad de alergeno (efecto *priming*).

La liberación de mediadores por parte de los mastocitos, tales como histamina, prostaglandinas, leucotrienos, bradiquinina y PAF, conduce a la aparición de una reacción inmediata. Podemos considerar a la histamina como el mediador más importante de la respuesta inmediata tras el contacto con el alergeno, hecho que, por otra parte, se evidencia clínicamente por la reducción en un 50-60% de los síntomas tras la administración de antihistamínicos.

En muchos casos (40-50%) se produce una reacción retardada entre las 4 y 12 horas, en la que se ha podido verificar un acúmulo de eosinófilos, neutrófilos y mononucleares, existiendo una relación directa entre el reclutamiento de eosinófilos y la reacción retardada. No obstante, parece ser que los basófilos también podrían jugar un papel relevante en esta reacción retardada, en la que la obstrucción nasal es el síntoma predominante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA RINITIS ALÉRGICA Y MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN[6] (FIGURA 2)

Estornudos

Es ampliamente reconocido que la histamina es el mediador más importante en el desarrollo de este síntoma mediante la estimulación de los receptores H_1 de las terminaciones nerviosas sensoriales. Se ha visto que la aplicación del péptido endotelina-1 sobre la mucosa nasal puede desencadenar estornudos.

Es un síntoma que aparece a los 1-2 minutos tras la exposición alergénica, correspondiendo experimentalmente con la degranulación del mastocito y liberación de la histamina, siendo un síntoma predominante en la reacción inmediata y sólo ocasionalmente en la reacción retardada. Es importante recordar que los irritantes inespecíficos son capaces de producir daño epitelial y originar este reflejo.

Prurito nasal

Es un síntoma que todavía no ha sido bien entendido. Parece ser el resultado de la estimulación de terminaciones sensitivas libres adrenérgicas o colinérgicas. De forma parecida a los estornudos, el mediador más importante es también la histamina, aunque parece que las proteasas y prostaglandinas pueden jugar un papel importante, que actuaría estimulando las terminaciones libres nerviosas de carácter sensitivo. También la sustancia P ha demostrado poseer la capacidad de desencadenar prurito nasal. Es un síntoma predominante de la reacción inmediata y es también el responsable del prurito velopalatino que causa el característico chasquido del paladar.

Secreción nasal

Es consecuencia de dos mecanismos como son: el estímulo glandular directo y la vasodilatación aferente. El principal mediador químico implicado es la histamina, que es capaz de producir un incremento de la permeabili-

dad vascular mediante la acción directa sobre los receptores H_1. La estimulación de las terminaciones parasimpáticas aumenta la secreción glandular. Estudios de provocación con leucotrienos y bradiquinina han demostrado que son capaces de causar rinorrea mediante incremento de la permeabilidad y secreción glandular. El estímulo de una fosa puede conducir a respuestas contralaterales, lo que sugiere una participación nerviosa colinérgica que puede ser inhibida con pretratamiento con atropina. La rinorrea tras estimulación antigénica en una fosa nasal es causada por la combinación entre un aumento de la permeabilidad vascular y la secreción glandular, mientras que la secreción contralateral parece estar mediada por un mecanismo reflejo que desencadena una secreción glandular. Aparece a los 3 minutos tras la estimulación antigénica y puede durar entre 20 y 30 minutos. Aunque predomina en la reacción inmediata, es frecuente su aparición en la retardada.

Obstrucción nasal

Es la sensación que se produce cuando se incrementa la resistencia al paso del aire a través de las fosas nasales. La obstrucción nasal se desencadena por una serie de fenómenos vasculares, como son la vasodilatación y la extravasación plasmática, que conducen a la producción de edema y secreción nasal. La histamina tiene capacidad de actuar sobre los vasos sanguíneos produciendo un aumento de tamaño de los cornetes mediante la dilatación de los sinusoides venosos. La secreción nasal también contribuye en parte a disminuir el tamaño de la luz nasal. A pesar de todo, los antihistamínicos H_1 tienen un efecto limitado sobre la obstrucción nasal, lo cual sugiere la participación de otros mediadores en este hecho.

Los leucotrienos son mediadores lipídicos derivados de los fosfolípidos de membrana, que potencian los efectos de la histamina y pueden incrementar la permeabilidad vascular. El factor activador de las plaquetas (PAF) produce una agregación y activación de las plaquetas para liberar serotonina e incrementa la permeabilidad vascular. Las quininas producen vasodilatación arteriolar, vasoconstricción del poscapilar venoso e incremento de la permeabilidad vascular. La acetilcolina, neurotransmisor de la vía parasimpática, produce una dilatación de los vasos y un incremento de la secreción, lo que se traduce en un aumento moderado de las resistencias nasales. La noradrenalina induce vasoconstricción, por lo que no parece intervenir en la obstrucción nasal. Entre los neuropéptidos hay que considerar a la sustancia P por sus acciones secretoras y de liberación de mediadores mastocitarios a través de una vía IgE independiente.

La histamina es la principal responsable en la obstrucción nasal de la reacción inmediata y aparece posteriormente a los estornudos y la rinorrea, persistiendo durante unos 30 minutos. El resto de mediadores contribuyen a la prolongación e incremento de la obstrucción en la respuesta tardía.

En conclusión, podemos decir que en los pacientes con rinitis alérgica la histamina es el principal desencadenante de los estornudos, prurito nasal y rinorrea, y en menor medida de la obstrucción que se produce en la respuesta nasal inmediata, siendo otros mediadores de la inflamación, como los leucotrienos, prostaglandinas y quininas, los responsables del edema y obstrucción nasal que ocurre en la respuesta tardía (figura 1).

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

La PN está indicada en la confirmación diagnóstica de la rinitis alérgica, principalmente en los pacientes sensibilizados a varios alergenos para valorar la significación clínica de cada uno de ellos, y también cuando existen discrepancias o dificultades en la valoración de las pruebas cutáneas y/o pruebas diagnósticas *in vitro*.[7,8]

En algún caso se ha descrito una prueba nasal positiva en pacientes con tests cutáneos e IgE específica negativa. También es importante su indicación para la respuesta nasal con respecto a la dosis y el tiempo de la aplicación de los alergenos, y en el estudio de las respuestas inmediata y tardía.

Estaría también indicada en estudios de investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados en la respuesta nasal a alergenos y por las implicaciones legales que conlleva en el estudio etiológico (causa-efecto) de enfermedades respiratorias alérgicas de origen laboral.[9-11] Es importante en la valoración de la eficacia y seguridad de los fármacos empleados en el tratamiento de la rinitis, pudiendo valorar la eficacia sobre cada uno de los síntomas y la modificación de los mediadores de la inflamación que se producen

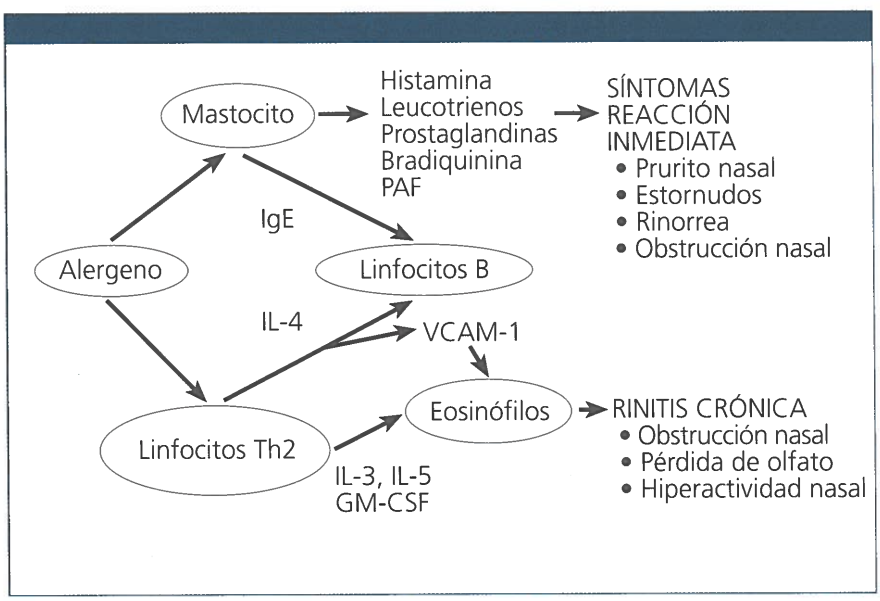


Figura 1
Fisiopatología de la respuesta alérgica.

tras la PN con alergeno después de la administración del fármaco a estudiar. Se ha utilizado también en el seguimiento y monitorización de la respuesta clínica tras la administración de la inmunoterapia específica en pacientes con rinitis alérgica (tabla 1).

La PN no tiene contraindicaciones absolutas. No obstante, se aconseja tener precaución en caso de asma bronquial inestable, a pesar del poco riesgo descrito en la realización de esta prueba diagnóstica.

Es preciso tener en cuenta que en los pacientes con perforación septal y obstrucción nasal total o muy intensa es muy difícil la valoración objetiva de la obstrucción nasal que se produce tras la estimulación nasal con alergeno, lo que dificulta la interpretación de la prueba.

Tabla 1. Indicaciones de la provocación nasal con alergeno

- Diagnóstico de la rinitis alérgica
- Valoración de la dosis / respuesta
- Valoración de tiempo / respuesta
- Valoración de las reacciones inmediatas y retardadas
- Estudios de investigación de los mecanismos fisiopatológicos de la rinitis
- Valoración de la respuesta a fármacos
- Monitorización clínica de la inmunoterapia específica
- Estudios etiológicos (causa / efecto) en patología respiratoria alérgica de origen laboral

CONSIDERACIONES TÉCNICAS Y METODOLOGÍA

Normativa básica para la realización de la PN (tabla 2)

Se aconseja en todos los supuestos que el paciente, previa información, dé su consentimiento por escrito para la realización de la prueba.

Se ha de realizar en una fase asintomática de la enfermedad o en el caso de alergenos perennes, con síntomas leves que no puedan interferir con los resultados de la misma.

Se deben retirar los antihistamínicos orales entre 1-2 semanas antes de la realización de la prueba y los tópicos 4-5 días antes. El astemizol, el ketotifeno y la oxotamida 4 semanas antes. Los corticoides tópicos 48-72 horas y los descongestionantes nasales tópicos u orales 48 horas antes de la prueba. Igualmente, se debe evitar el consumo de tabaco y alcohol 24-48 horas antes.

Tabla 2. Normativa para la realización de la provocación nasal

- Consentimiento informado
- Fase "asintomática" de la enfermedad
- Retirada de fármacos que interfieren en la respuesta nasal
- Evitar tabaco y alcohol (48 horas)
- Control ambiental de temperatura y humedad
- Evitar la realización de ejercicio intenso y cambios posturales bruscos durante la prueba
- No haber padecido un cuadro infeccioso respiratorio en las cuatro semanas previas a la realización de la PN

En el habitáculo donde se realice la PN se debe mantener una temperatura y humedad constantes, que deben oscilar entre 20-22°C y un 40-60% de humedad, ya que se ha demostrado que diferencias importantes en estos parámetros pueden modificar la respuesta nasal a alergenos. Temperaturas superiores a los 35°C y un alto grado de humedad (80-90%) reducen la respuesta inmediata debido a la disminución de la liberación de histamina y de la respuesta vascular y neural, no afectándose en esta situación la respuesta glandular.

Durante la realización de la prueba se debe mantener una postura de reposo y evitar el ejercicio físico intenso o brusco, ya que puede alterar la respuesta nasal.

Se debe evitar su realización en las 4 semanas posteriores a una infección vírica de las vías respiratorias.

Características del alergeno

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

Los extractos de los alergenos más comunes en nuestro país (ácaros, epitelios de perro y gato, pólenes de gramíneas, olivo y parietaria, y el moho alternaria) están en la actualidad estandarizados en unidades biológicas. Para valorar la estandarización de los extractos, se utilizan unidades biológicas de forma arbitraria y actualmente cada casa comercial dispone de las suyas propias, unidades que no se correlacionan y que no son comparables entre ellas.

En 1980, el *Nordic Council of Medicine* propone la estandarización de los extractos alergénicos por métodos biológicos en la primera guía para el registro de preparaciones alergénicas, publicándose posteriormente la normativa de la FDA americana, no siendo comparables los dos sistemas. La guía europea propone la estandarización mediante la realización de pruebas cutáneas mediante *prick-test* y la americana mediante intradermorreac-

ción.[12,13] En la actualidad existen algunos antígenos que tienen cuantificados sus alergenos mayores en unidades de masa.

La estabilidad del extracto alergénico se puede obtener de varias formas: o bien se dispone del extracto liofilizado y se diluye el día que se precise, o bien se tiene diluido en solución salina tamponada con o sin seroalbúmina humana. En algún estudio se han usado los mismos extractos utilizados en la realización de las pruebas cutáneas, pero éstos, al contener glicerina, pueden producir una reacción inespecífica en las fosas nasales, aunque algún autor lo ha utilizado sin verificar este supuesto. Este punto es controvertido, por lo que se debe evitar la utilización de los extractos glicerinados de las pruebas cutáneas en la PN.

En estudios de investigación es preciso que los alergenos sean del mismo lote y se reconstituyan el mismo día de la prueba, para asegurar una máxima reproducibilidad.

Aplicación del alergeno

La nariz, a diferencia del bronquio, es una zona muy asequible para la aplicación del alergeno a estudiar. Se han descrito múltiples formas de aplicación del alergeno, dependiendo de la presentación del alergeno, del lugar de aplicación y de la forma de aplicación (tabla 3).

El alergeno se puede presentar para su aplicación en solución, en forma de polvo e incluso como se ha descrito en algunos casos en su forma natural, como podría ser la aplicación de granos de polen directamente sobre la mucosa nasal. La aplicación en solución es la más universalmente empleada. En la forma de polvo, suele estar micronizado y encapsulado con lactosa, aplicándose mediante el uso de un insuflador.

Tabla 3. Metodología en la aplicación del alergeno

Forma de aplicación:
- Solución
- Polvo

Lugar de aplicación:
- Unilateral
- Bilateral

Mecanismo de aplicación:
- Nebulización
- Pulverización (sin gas propelente)
- Instilación (micropipeta, gotero, jeringa)
- Aplicación con pequeñas torundas de algodón o discos de papel

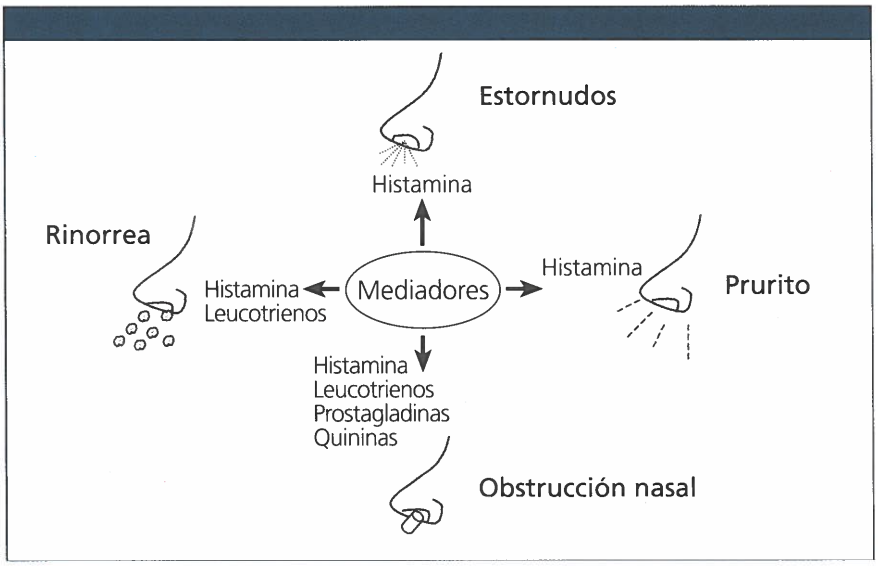


Figura 2
Mediadores y síntomas de la rinitis alérgica.

Atendiendo al lugar de aplicación, se puede realizar la aplicación en una (unilateral) o dos fosas nasales (bilateral). A pesar de ser considerada más fisiológica la aplicación bilateral, ambos métodos se han empleado indistintamente, dependiendo de los objetivos de la prueba. Hay que tener en cuenta que en la aplicación unilateral es preciso valorar la respuesta en la otra fosa nasal (contralateral).

Diferentes métodos han sido descritos para la aplicación del alergeno en solución. Actualmente se utiliza con mayor frecuencia la aplicación del extracto en la cabeza del cornete inferior por pulverización con válvulas atomizadoras, forma de aplicación que es fácil de realizar y muy reproducible.

Otro método muy utilizado es la aplicación de discos de pequeño tamaño impregnados con una cantidad prefijada de alergeno, que se aplica en la zona del cornete inferior y medio. La nebulización del alergeno ha sido un método muy empleado, pero conlleva el riesgo del posible depósito del alergeno en la vía aérea inferior. La necesidad de aparataje (nebulizador) y la participación activa del paciente (realizando espiración mantenida durante la nebulización) para su correcta realización son otros de sus inconvenientes.
Otro método empleado de fácil utilización es la instilación sobre el cornete inferior con jeringas, pipetas y cuentagotas, técnica que conlleva el riesgo de depósito en faringe y parte superior de la vía aérea, sobre todo si se aplican cantidades superiores a los 0,2-0,4 ml de solución. El uso de micropipetas y pequeñas cantidades de solución (0,1 ml) parece ser el método más fiable y seguro.

En general, podemos decir que el método idóneo debe ser lo más seguro posible y nos debe ofrecer una buena reproducibilidad, es decir, la me-

nor variabilidad posible en la cantidad de alergeno utilizada entre diferentes aplicaciones.

Para la utilización de alergenos no comerciales, como podría ser el caso de alergenos laborales, la aplicación en polvo podría ser una técnica adecuada, y la única posible si el alergeno no es soluble en disolventes orgánicos.

A pesar de que en algunos estudios de investigación se aplica una sola dosis de alergeno, algunos autores consideran que la aplicación de una dosis única en el diagnóstico clínico rutinario no da más información que una prueba cutánea. En la práctica clínica habitual es recomendable la aplicación de diferentes concentraciones para poder valorar la dosis / respuesta y así poder conocer la sensibilidad del paciente a dicho alergeno, dato que nos servirá para poder valorar su evolución en el tiempo y su posible modificación con el tratamiento específico (inmunoterapia).

Idealmente, se deben utilizar los mismos extractos para las pruebas cutáneas y los de provocación. La dosis para iniciar la provocación se puede calcular a partir de la dosis utilizada en las pruebas cutáneas. Se ha utilizado como concentración de inicio la necesaria para producir en la prueba cutánea (*prick-test*) una pápula de 3 mm de diámetro o bien una dilución 1/100 de la concentración utilizada en un *prick-test* positivo.

El intervalo de aplicación de los alergenos varía entre 15 a 60 minutos en las PN de diagnóstico clínico habitual, administrándose las dosis prefijadas hasta la positividad de la prueba o hasta administrar la última dosis sin respuesta valorable (negativa). En algunos estudios de investigación se administra una sola dosis diaria de alergeno, independientemente del resultado de la prueba.

Para evitar el anteriormente descrito efecto *priming*, entre diferentes pruebas de PN debe existir como mínimo una semana de intervalo.

Es necesaria la administración del diluyente de forma basal para valorar el posible efecto irritante de éste, efecto que nos podría afectar los resultados de la prueba. Algunos autores sugieren que, en el caso de una respuesta positiva a un alergeno, debe realizarse posteriormente una prueba con placebo, prueba que, por otra parte, es obligatorio realizar en estudios de investigación.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN[7,8,14]

La respuesta nasal con alergenos se puede valorar mediante sistemas variados (tabla 4). Uno de los más utilizados es la evaluación de las diferentes manifestaciones clínicas que se producen. De forma general, podemos considerar el prurito nasal y velopalatino, los estornudos, la secreción nasal (rinorrea) y la obstrucción nasal. Los síntomas se pueden valorar mediante una puntuación (*score*)

Tabla 4. Métodos de valoración de la respuesta nasal a alergenos

- Rinoscopia anterior
- Valoración de síntomas
  - Puntuación predeterminada
  - Escala visual analógica
- Valoración volumen y peso de secreciones
- Olfatometría
- Valoración de la obstrucción nasal
  - Flujo máximo inspiratorio (PFIN)
  - Rinomanometría (RN)
    - Pasiva
    - Activa
      - -- Anterior
      - -- Posterior
  - Rinometría Acústica (RA)

previamente definida, existiendo múltiples variaciones en la elección de los síntomas a valorar. En algunos casos valoran sólo los estornudos y la rinorrea, y utilizan un rango de puntuación que oscila entre dos a cinco posibilidades.[15]

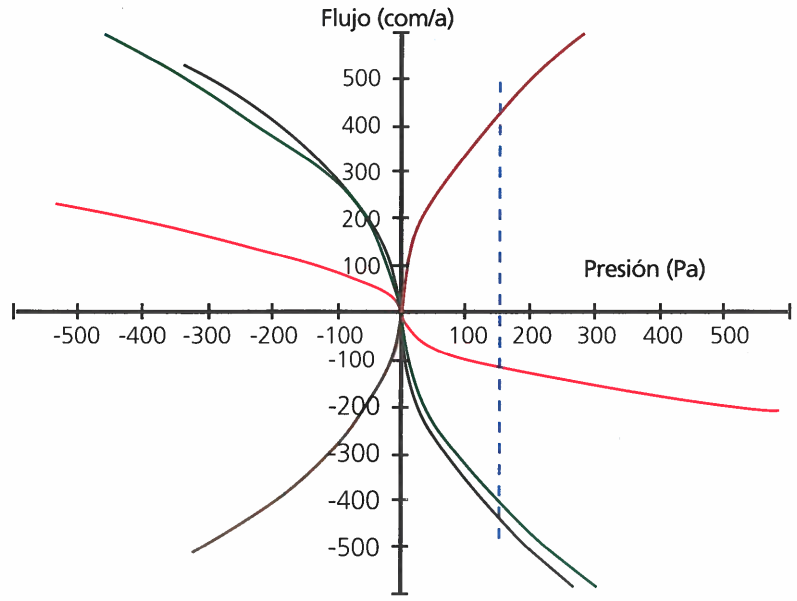
La puntuación de los síntomas la debe realizar siempre el paciente, con la menor intervención posible por parte del explorador. La valoración clínica por puntuación se puede considerar semicuantitativa y subjetiva. Es muy importante tener en cuenta que en cada caso la respuesta clínica puede ser variable, manifestándose algunos síntomas de forma preferencial.

Actualmente, sobre todo en estudios de investigación, se está utilizando la escala visual analógica para monitorizar los síntomas, pero es difícil validarla para saber el punto de corte necesario para considerar la prueba positiva.

También se ha estudiado la respuesta nasal mediante la valoración secuencial de la olfatometría, no obteniéndose resultados significativos en respuestas nasales a alergenos consideradas positivas por otros parámetros. Otros métodos utilizados que actualmente han perdido vigencia son: la simple valoración rinoscópica del edema nasal y la hipersecreción nasal, considerándose poco sensible y con un alto grado de subjetividad, a pesar de ser realizadas por exploradores experimentados, y la valoración de las secreciones cuantificando su volumen y peso.

Ante la necesidad de valorar la prueba de una forma más objetiva y cuantitativa, se ha considerado la valoración instrumental de la obstrucción nasal. La obstrucción la podemos constatar mediante la valoración del flujo nasal con un medidor del flujo máximo inspiratorio nasal (PFIN), la valoración de las resistencias nasales mediante rinomanometría (figura 3) y la valoración de la geométrica de las fosas nasales mediante la rinometría acústica (figura 4).

Figura 3
Evaluación de la obstrucción nasal mediante rinomanometría anterior tras provocación nasal unilateral.



Primera determinación: 01/19/92 03:35 pm

Presión	--	75	--	150	--	300		Pa
Flujo der.	--	292	--	422	--	616		ccm/s
Flujo izq.	--	310	--	432	--	624		ccm/s
Flujo suma	--	605	--	854	--	1240		ccm/s
Incr. flujo			45		46			%
Incr. flujo			39		44			%
Flujo ratio			--	1,02	--			
Resist. der.	--	025	--	0,35	--	0,49		Pa/(com/s)
Resist. izq.	--	024	--	0,34	--	0,48		Pa/(com/s)
Resist. total	--	012	--	0,17	--	0,24		Pa/(com/s)

Primera determinación: 01/19/92 03:35 pm

Disminución de flujo		1,0%						
Presión	--	75	--	150	--	300		Pa
Flujo izq.	--	302	--	428	--	628		ccm/s
Incr. flujo izq.	--		42		47			%
Resist. izq.	--	0,25	--	0,36	--	0,48		Pa/(com/s)

Provocación 1:01/19/92 03:36 pm

Disminución de flujo		5,4%						
Presión	--	75	--	150	--	300		Pa
Flujo izq.	--	288	--	405	--	588		ccm/s
Incr. flujo izq.	--		41		45			%
Resist. izq.	--	0,26	--	0,37	--	0,51		Pa/(com/s)

Provocación 2:01/10/92 03:36 pm

Disminución de flujo		72,5%						
Presión	--	75	--	150	--	300		Pa
Flujo izq.	--	86	--	118	--	180		ccm/s
Incr. flujo izq.	--		37		35			%
Resist. izq.	--	0,93	--	1,36	--	1,87		Pa/(com/s)

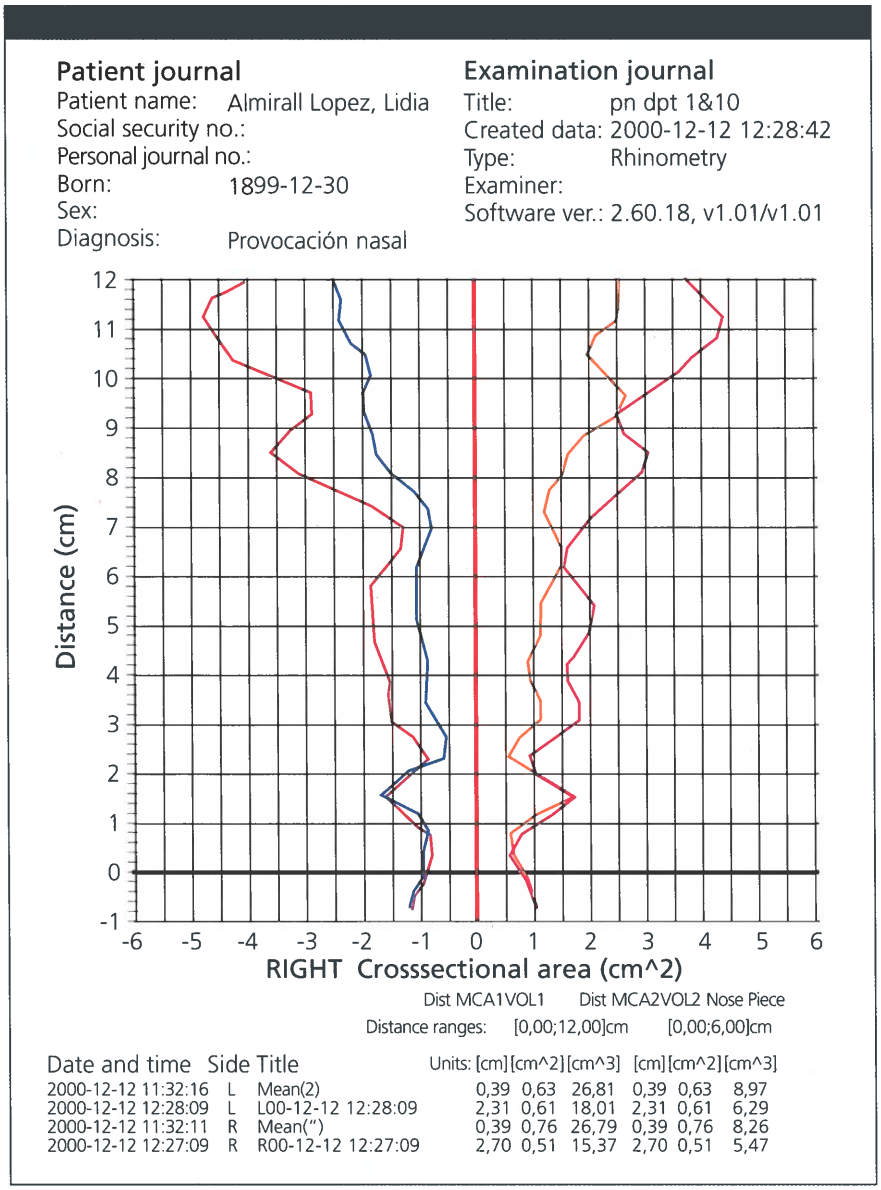


Figura 4
Evaluación de la obstrucción nasal mediante rinomanometría anterior tras provocación nasal unilateral.

Se han empleado también otras metodologías más experimentales, como: valoración de flujo nasal mediante láser (*Laser Doppler velocitometry*), pletismografía y valoración de las presiones diferenciales entre nasofaringe y nariz mediante la utilización del balón de Pelikan.

La Rinomanometría (RN) se puede realizar por diferentes sistemas: mediante RN anterior pasiva y RN activa, que puede ser anterior y posterior. La más usada en la actualidad es la RN anterior activa (RNA), en la cual la resistencia nasal se calcula por el análisis de las curvas de presión-flujo y presión-volumen. Es una técnica muy sensible y específica, pero no se puede realizar en

pacientes muy obstruidos y/o con un gran componente secretor, y necesita una buena colaboración del paciente para su realización. Es de elección frente a la medición del PFIN, debido a la baja reproductibilidad de esta última. Un incremento del 100% en las resistencias se considera una respuesta positiva; se ha descrito un coeficiente de variación del 20-30%. Su uso e interpretación ha sido definido por el *European Committe on Standardization of Rhinomanometry*.

La rinometría acústica es una técnica descrita a finales de la década de 1980 y utilizada de forma minoritaria en la década de 1990. Consiste en la valoración de la reflexión de una onda acústica desde las fosas nasales. Es una técnica rápida, reproducible y que no requiere la colaboración activa de los pacientes, pudiéndose utilizar con mayor facilidad que la RNA en Pediatría y no estando impedida como la RNA por la obstrucción nasal intensa. Valora la geometría de fosa nasal, obteniéndose valores de las áreas y volúmenes nasales con respecto a la distancia desde el orificio nasal. Se ha descrito un coeficiente de variación del 5-10% y una disminución del 25-30% en los valores de áreas mínimas y volúmenes se pueden considerar criterios de positividad.

En estudios de investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos de la respuesta nasal, se puede valorar la respuesta celular (eosinófilos, mastocitos) mediante la obtención de muestras nasales (lavados nasales, frotis, raspado y biopsias) y los patrones de liberación de mediadores (secreciones y lavados nasales) como la histamina, triptasa, PGD2, leucotrienos, interleuquinas, citoquinas, RANTES y otros.

Por último, hay que tener en cuenta que en las provocaciones nasales unilaterales, las variaciones de la obstrucción nasal fisiológica o ciclo nasal nos puede llevar a interpretaciones erróneas de la prueba, precisándose, en estos casos, también la valoración de la fosa contralateral.

PROVOCACIÓN NASAL CON ACETILSALICILATO DE LISINA

Un porcentaje elevado de pacientes con poliposis y asma desencadenan síntomas respiratorios (asma y/o rinitis) tras la administración de AAS y otros.

Esta intolerancia a AAS y AINEs tiene una elevada prevalencia, alcanzando cifras de hasta un 30-40% en pacientes asmáticos con poliposis nasal y rinosinusitis crónica.[16-18]

El diagnóstico de esta entidad se efectúa en la mayor parte de ocasiones en base a la historia clínica, pero el *gold standar* para su diagnóstico es la provocación oral con AAS que se basa en la administración de dosis crecientes de AAS. En ocasiones, la prueba oral puede ser peligrosa o no se puede realizar en pacientes con asma grave (FEV1 <70%).[19]

Con el fin de disminuir el riesgo que la prueba de provocación oral conlleva, desde hace más de dos décadas viene utilizándose la prueba de provocación bronquial inhalativa con acetilsalicilato de lisina (L-ASA) como método diagnóstico alternativo a la exposición oral, mostrándose más segura y más rápida que la vía oral.[20-23]

Posteriormente, se describió la posibilidad de realizar el diagnóstico mediante una prueba de provocación nasal con L-ASA. Esta prueba se basa en la aplicación de L-ASA en la cabeza del cornete inferior y la valoración posterior de la respuesta nasal a través de la medición de la obstrucción nasal que se puede generar. Esta medición se puede realizar mediante la rinomanometría anterior activa, la rinometría acústica o la medición del flujo inspiratorio máximo nasal.[24-27]

Diferentes estudios han valorado la sensibilidad y especificidad de la prueba nasal y bronquial, encontrando que la sensibilidad está cercana al 100%, mientras la especificidad varía entre el 70-90%, siendo más elevada en la prueba bronquial. Esto significa que cuando cualquiera de las dos pruebas es negativa, debemos realizar una prueba oral para descartar de forma absoluta el diagnóstico de intolerancia a AAS y AINEs.[20-27]

A este respecto, Casadevall et al. evaluaron la sensibilidad y especificidad de la provocación nasal con L-ASA en pacientes asmáticos intolerantes a AINEs mediante la utilización de la rinometría acústica, y aplicando un descenso del 25% en el volumen nasal (V_{0-12}) como valor umbral "punto de corte" de positividad en la prueba (ROC test) obtuvieron una especificidad y sensibilidad en la prueba del 94 y 73%, respectivamente.[28]

RESUMEN

Las fosas nasales son una parte del tracto respiratorio accesible para la realización de diferentes exploraciones, entre las que se encuentra la Provocación Nasal (PN).

Existen múltiples estudios y publicaciones realizadas sobre el uso y estandarización de la provocación bronquial con alergenos, en contraste con las pocas publicaciones realizadas sobre la prueba de PN, a pesar de ser la rinitis una patología muy prevalente (5-20%).

La PN es una técnica diagnóstica sencilla y reproducible, que nos permite estudiar la respuesta de la mucosa nasal a los alergenos; la respuesta a los diferentes tratamientos utilizados, como fármacos e inmunoterapia específica; y también, de una manera accesible, la valoración de los mecanismos fisiopatológicos implicados en esta reacción a través del estudio de las modificaciones celulares y la liberación de los diferentes mediadores implicados en la inflamación nasal.

La PN con acetilsalicilato de lisina (L-ASA) ha demostrado ser una prueba segura, rápida y muy sensible para el diagnóstico de asmáticos con intolerancia a AAS y AINEs.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Estelle F, Simons R.** Allergic rhinobronchitis: The asthma-allergic rhinitis link. J Allergy Clin Immunol 1999;104:534-40.
2. **Rachelefsky GS.** National guidelines needed to manage rhinitis and prevent complications. Ann Allergy asthma Immunol 1999;82:296-305.
3. **Annesi-Maesano I.** Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthmatics. Allergy 1999;54:7-13.
4. **Baraniuk JN.** Mecanismos de la rinitis. Allergy Asthma Proceedings (edición española) 1999;3:6-10.
5. **Naclerio RM, Togias AG.** The nasal allergic reaction: observations on the role of histamina. Clin Exp Allergy 1991;21:13-19.
6. **Naclerio RM.** Clinical manifestations of the release of histamine and other inflamatory mediators. J Allergy Clin Immunol 1999;103:S382-5.
7. Report of the Committe on Upper Airway Allergy, Druce HM, Schumacher MJ. Nasal Provocation Chalenge. J Allergy Clin Immunol 1990;86:261-4.
8. **Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, de Monchy JGR, Frolund L, Pelikan Z.** Standardisation of nasal provocation tests. Allergy 1997; suppl 35,52:26-32
9. **Valero A, Amat P, Sanosa J, Sierra P, Malet A, García PA.** Hypersensitivity to wheat flour in bakers. Allergol et immunopathol 1988;16:309-14.
10. **Desrosiers M, Nguyen B, Ghezzo H, Leblanc C, Malo JL.** Nasal response in subjects undergoing challenge by inhaling occupational agents causing asthma through the nose and mouth. Allergy 1998;53:840-8.
11. **Slavin** RG. Occupational rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2000;83:597-601.
12. **Aas K, Backmann A, Belin L, Weeke B.** Standardization of allergen extracts with appropiate methods. The combined use of skin prick-testing and radioalleregosorbent test. Allergy 1978;33:130-7.
13. **Turkeltaub PC, Rastogi SC, Baer H, anderson MC, Norman PS.** Standarized quantitative skin test assay of allergen potency and stability: studies on the allergen dose-response curve and effect of weal, erythema, and patient selection on assay results. J Allergy Clin Immunol 1982;70:343-352.
14. **Solomon WR.** Nasal provocative testing. En: Spector SL. Eds. Provocation testing in clinical practice. New York, Marcel Dekker, 1995:647-92.
15. **Miadonna A, Milazzo N, Gibelli S, Salmaso C, Lorini M, Tedeschi A.** Nasal response to a single antigen challenge in patients with allergic rhinitis- inflammatory cell recruiment persists up to 48 hours. Clin Exp Allergy 1999;29:941-9.
16. **Castillo JA, Picado C.** Prevalence of aspirin intolerance in asthmatics treated in a hospital. Respiration 1986;50:153-7.
17. **Rachelefsky GS, Coulson A, Siegel SC, Stiehm ER.** Aspirin intolerance in chronic childhood asthma: detected by oral challenge. Pediatrics 1975;56:443-8.

18. **Settipane GA, Chafee FH, Klein DE.** Aspirin intolerance. II. A prospective study in an atopic and normal population. J Allergy Clin Immunol 1974;53:200-4.
19. **Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T.** Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenge in 98 patients. Allergy 1996;98:678-85.
20. **Fraj Lázaro J.** Provocaciones bronquiales con AAS-lisina. Alergol e Inmunol Clín 1999;14:29-34.
21. **Rosado A, Vives R, Canto G, Barbarroja J, Cuevas B, Rodríguez J.** Lysine acetil-salicilate bronchial provocation test in diagnosis of respiratory reactions caused by NSAIDs. J Allergy Clin Immunol 1999;103:S200.
22. **Park HS.** Early and late onset asthmatic responses following lysine-aspirin inhalation in aspirin-sensitive asthmatic patients. Clin Exp Allergy 1.995;25:38-40.
23. **Melillo G, Podovano A, Cocco G, Masi C.** Dosimeter inhalation test with lysine acetylsalicylate for the detection of aspirin-induced asthma. Ann Allergy 1993;71:61-6.
24. **Pawlowicz A, Williams WR, Davies BH.** Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. Allergy 1991;46:405-9.
25. **Patriarca G, Nucera E, DiRienzo V, Schiarino D, Pellegrino S, Fais G.** Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. Ann Allergy 1991;67:60-2.
26. **Wellbrock M, Mertens J, Cornellius M, Brasch J.** Intranasal provocation with lysine acetylsalicylic acid. HNO 1993;41:577-81.
27. **Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A.** Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;101:581-6.
28. **Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C.** Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin-intolerant asthma. Evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. Thorax 2000;55:921-4.

CAPÍTULO 22

Cefaleas y algias craneofaciales

Francisco Javier Márquez, Carlos Cenjor

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El motivo más frecuente por el que el paciente consulta al médico es el dolor; la localización más común del dolor es en la cabeza y en la cara. De los pacientes que se quejan de dolor de cabeza, el 90% sufre de cefaleas vasculares, dolores de cabeza tensionales o una mezcla de ambos; el 10% restante presenta alteraciones que conllevan a la inflamación, tracción o dilatación de las estructuras sensibles al dolor en la cabeza y el cuello.[1]

Las cefaleas y los dolores craneofaciales son un problema complejo. En este capítulo se intentará enfocar esta patología revisando los mecanismos de la génesis del dolor, la clínica, la exploración, el diagnóstico y las opciones terapéuticas.

MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DEL DOLOR

La sensación de dolor está producida por la estimulación de los receptores nociceptivos. Estos receptores son terminaciones nerviosas libres localizados de forma dispersa en las capas superficiales de la piel y también en algunos tejidos internos como el periostio, las paredes arteriales, superficies articulares y la hoz y la tienda de la bóveda craneal. El resto de los tejidos apenas están provistos de terminaciones dolorígenas. Sin embargo, cualquier daño tisular amplio puede sumarse hasta el punto de causar dolor en estas estructuras.

En contraste con los demás receptores sensoriales del cuerpo humano, los receptores del dolor no se adaptan. De hecho, en ciertas condiciones, el umbral para la excitación de las fibras del dolor es cada vez menor a medida que el estímulo doloroso se prolonga. Este aumento de sensibilidad de los receptores dolorosos se denomina hiperalgesia; el fenómeno es de una gran importancia clínica, pues conlleva que la persona siga percibiendo la sensación de dolor mientras permanezca el estímulo lesivo que lo origina.

Los receptores nociceptivos son estimulados por el calor, la presión y por sustancias químicas. Los mecanorreceptores de alto umbral son estimulados por intensos estímulos mecánicos como los pellizcamientos. Los receptores mecanotermales son estimulados por el calor o el tacto. Tanto el calor como la isquemia tisular originan dolor. El mecanismo de estimulación de los receptores nociceptivos no es bien conocido; sin embargo, hay argumentos para suponer que la bradiquinina, serotonina, acetilcolina, 5-hidroxitriptamina, prostaglandinas, histamina u otros polipéptidos similares pueden tener un papel importante en la génesis del dolor. En el caso de la isquemia, la sensación dolorosa podría producirse por la acumulación de ácido láctico en los tejidos, formado por el metabolismo anaerobio o por la liberación de los mediadores anteriormente citados por la lesión de las células musculares.[2]

Los fibras nerviosas nociceptivas están constituidas por fibras A-delta de conducción rápida, las cuales son fibras mielínicas de pequeño diámetro y fibras C, que son fibras amielínicas de conducción más lenta. Estas fibras conducen la sensibilidad dolorosa a través de los nervios somáticos o viscerales, mezclándose con otras fibras sensoriales o motoras, penetrando en la médula espinal a través de las raíces posteriores, separándose en una división medial y otra lateral. La medial verifica sinapsis con neuronas sensitivas secundarias y con neuronas motoras, mecanismo por el cual se producen reflejos dolorosos. La división lateral alcanza la sustancia gelatinosa por el haz de Lissauer, donde efectúa su sinapsis con pequeñas neuronas sensitivas y motoras de segmentos adyacentes de la médula espinal y con fibras sensitivas secundarias. A nivel facial, las fibras nerviosas nociceptivas entran por el trigémino alcanzando el núcleo del V par en el tronco cerebral. La sensibilidad dolorosa asciende por el fascículo espinotalámico lateral, al que se une en el tronco cerebral el haz trigeminotalámico, hasta terminar en los núcleos talámicos. Desde ahí, los axones se extienden a la corteza del lóbulo parietal.[3]

EL DOLOR REFERIDO

En ocasiones, el dolor se percibe en regiones del cuerpo alejadas de los tejidos que causan dicho dolor. A este fenómeno se le denomina dolor referido. El dolor puede originarse en una región superficial del cuerpo y referirse a otra zona superficial, pero lo más frecuente es que el dolor que se origina en un órgano visceral se refiera a una región superficial. Se acepta que el me-

canismo de producción del dolor referido se debe a que las fibras viscerales dolorosas hacen sinapsis en las mismas neuronas que transmiten las sensaciones dolorosas de la piel; el estímulo intenso de los receptores dolorosos viscerales difunde hacia las neuronas que normalmente conducen las sensaciones dolorosas de la piel; por ello, el paciente tiene la sensación de que el dolor se produce en la propia piel. También es posible que algún dolor referido dependa de la convergencia de impulsos viscerales y cutáneos a nivel del tálamo.[4]

ESTRUCTURAS CEFÁLICAS SENSIBLES AL DOLOR Y PATRONES DE DOLOR REFERIDO

Estructuras intracraneales

Aunque el cerebro no es sensible al dolor, las estructuras circundantes tales como las arterias, los senos venosos, los pares craneales V, VII, IX y X, el suelo de la fosa hipofisiaria y los tres nervios cervicales superiores, están dotados de una gran cantidad de fibras nerviosas nociceptivas. El dolor se produce cuando estas estructuras se encuentran sujetas a la tracción, distorsión, inflamación o en caso de las migrañas a la activación anómala de las estructuras trigeminovasculares.

Cuando se estimulan las estructuras en el interior del cráneo, el dolor es referido a áreas del cuero cabelludo, cara, mandíbula y cuello. Cuando la patología se encuentra en la fosa craneal anterior o media, el dolor se refiere a la región del cuero cabelludo y de la cara anterior a la sutura coronal. En las lesiones que afectan a las estructuras de la fosa posterior, el dolor es referido a la mitad posterior de la cabeza y a la región superior del cuello. El dolor que aparece en el seno esfenoidal o en la silla turca es percibido a nivel del vértex craneal. El dolor originado en la incisura puede producir dolor en las regiones anteriores y posteriores de la cabeza simultáneamente. Sin embargo, este patrón de dolor se observa con más frecuencia en las enfermedades intracraneales generalizadas como las meningitis o las hemorragias subaracnoideas.[5]

Mandíbula y dientes

La articulación temporomandibular y los músculos masticadores pueden ser el origen de un dolor que irradia al oído o a la cabeza. La articulación temporomandibular está inervada por el nervio auriculotemporal, que pasa por detrás del cóndilo y asciende por delante del oído. El dolor originado en la articulación temporomandibular es debido a la inflamación de los tejidos sinoviales y de la cápsula articular. La erosión de la cubierta articular puede originar la exposición y el daño del hueso subyacente, produciendo un dolor óseo.

Los músculos de la masticación son una fuente de dolor más intenso y más frecuente que el que se origina al nivel de la articulación. El dolor puede des-

cribirse como una cefalea temporal difusa o como una otalgia ipsilateral. En la disfunción dolorosa crónica miofascial los músculos de la masticación son dolorosos y están indurados a la palpación, pudiendo presentar nódulos en su interior. Esta induración de los tejidos pericraneales aparece también en algunos pacientes con migrañas, por lo que no es específico de los dolores crónicos miofasciales.

El dolor dentario es de difícil localización y puede confundirse con otras alteraciones que suceden fuera de la cavidad oral, pudiendo presentarse como dolor facial difuso u otalgia. El complejo pulpa-dentina de las piezas dentarias responde a la mayoría de los estímulos produciendo dolor. El mecanismo de transducción de los estímulos mecánicos a dolor no es bien conocido, pero es probable que se deba al movimiento de fluido en el interior de los túbulos dentarios, ya que la obturación de estos túbulos elimina la sensibilidad dentaria. La pulpa de los dientes tiene poca capacidad de recuperación, debido a su pobre vascularización a través de las raíces dentarias; por ello la infección o inflamación de dicha pulpa conduce a la necrosis, lo que origina el dolor localizado en la pieza dentaria afectada.

Senos paranasales

Para los autores del Manual para el Diagnóstico de las Cefaleas,[6] editado por la Sociedad Internacional de las Cefaleas, situaciones como la alteración de la permeabilidad nasal, originada por desviaciones septales, hipertrofias turbinales o la atrofia de la mucosa sinusal, no se hallan suficientemente validadas como agentes causantes de cefaleas. La rinosinusitis crónica no resulta una causa demostrable de cefalea, excepción hecha en los periodos de reagudización. Las migrañas y las cefaleas de tensión a menudo se confunden con cefaleas sinusales por su localización similar.[6]

La patología sinusal puede presentar dolor frontal o dolor irradiado:[5]

- Seno Frontal: vértex y retrocular.
- Seno maxilar: región antral o área temporal.
- Etmoides: interocular o retrocular y en el área temporal.
- Seno esfenoidal: interocular, retrocular y vértex.

VALORACIÓN DE LAS CEFALEAS

Historia clínica

La realización de una historia clínica detallada es la clave diagnóstica para la evaluación eficaz de los pacientes con dolor de cabeza. Se debe prestar una atención particular a los siguientes aspectos:

- La característica del dolor la primera vez que el paciente lo experimentó: la forma de presentación y de desaparición del dolor, intensidad, calidad,

localización, duración y respuesta a la medicación. La calidad del dolor puede sugerir su origen; así, el dolor agudo y explosivo sugiere una neuralgia, el palpitante aparece en patología vascular, la sensación de quemazón en el muscular y la sensación de presión en el dolor visceral o de cavidades.

- Los factores desencadenantes y liberadores del dolor pueden orientar el diagnóstico, entre ellos destacan su relación con la medicación, posición corporal, tensión, comidas, menstruación o cualquier otra situación que el paciente relacione con el dolor. También deben investigarse los síntomas no dolorosos como las náuseas o la existencia de auras somáticas o visuales, que sugieren una migraña, o el lagrimeo y la congestión nasal ipsilateral, síntomas que orientan a una cefalea en racimo. Es de gran utilidad cuando el paciente identifica la presencia de "zonas gatillo" que desencadenan el dolor y que ayudan a diagnosticar los dolores neurálgicos o musculares.

Exploración clínica

La exploración clínica está guiada por los síntomas que presenta el paciente, pero de forma rutinaria deben evaluarse la movilidad de la cabeza y del cuello, los movimientos extraoculares, la reacción pupilar a la luz y a la acomodación, el fondo de ojo, las piezas dentarias, los ganglios linfáticos, los oídos, las fosas nasales y la faringe.

Existen algunos signos clínicos que, aunque en ocasiones están ausentes, pueden proporcionar una gran valor diagnóstico. Entre ellos, se incluyen los siguientes: la apertura limitada o asimétrica de la mandíbula con chasquidos y dolor en la región de la articulación temporomandibular, los músculos maseteros o temporales que indican la presencia de una disfunción de la articulación temporomandibular. El endurecimiento y dolor a la palpación de las arterias temporales nos hará sospechar en la arteritis temporal. La aparición de puntos "gatillo" en el trapecio o en la región cervical posterior sugieren la existencia de un dolor muscular que irradia al cráneo o a la cara. El dolor a la palpación o a la percusión suave de las inserciones occipitales musculares con irradiación del dolor a la zona posterior del cuero cabelludo puede ser un signo de neuralgia occipital. La aparición de pequeñas cicatrices blanquecinas en el oído externo o en la región frontal, en ocasiones escondidas por el pelo, puede ser originada por una infección por el virus del herpes. El dolor que se presenta de forma asimétrica a la percusión del cráneo puede sugerir la presencia de un proceso subdural en la localización donde la sensibilidad está aumentada.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Dalessio D, Silberstein S.** Wolff's headache. New York: Oxford University Press, 1993.
2. **Guyton AC.** Sensaciones somáticas: Dolor, dolor visceral, cefalea y temperatura. En: Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica. 5ª edición, Madrid. Interamericana, 1977;662-77.
3. **Adams RD.** Pain. General considerations. En: Isselbacher, Adams, Braunwald, Petersdorf, Wilson (editores). Harrison's Principles of Internal Medicine. 9th Edition. Tokyo. McGraw-Hill Kogakusha, ltd., 1980;12-8.
4. **Adams RD.** Pain. Headache. En: Isselbacher, Adams, Braunwald, Petersdorf, Wilson (editores). Harrison's Principles of Internal Medicine. 9th Edition. Tokyo. McGraw-Hill Kogakusha, ltd., 1980;18-27.
5. **Finkel AG, Mann JD, Lundeen TF.** Headache and Facial Pain. En: Bayle BJ. Head and Neck Surgery – Otolaryngology: 2ª edición, Philadelphia. Lippincott-Raven, 1998;287-304.
6. Headache Classification Committee, International Headache Society. Cephalgia, 1998;8(Suppl 7).

CAPÍTULO 23

Diagnóstico por la imagen. Técnicas radiológicas

Joan Berenguer, Manuel de Juan, Alejandro Tomasello, Teresa Pujol

INTRODUCCIÓN

Las pruebas de imagen en el área rinosinusal son fundamentales para el diagnóstico y control de los procesos patológicos. Ayudan a conocer la anatomía del paciente y mejoran los resultados y el nivel de seguridad de los procedimientos quirúrgicos. El objetivo del examen radiológico es proporcionar imágenes de calidad que permitan valorar las variantes anatómicas y las características y extensión de las lesiones. Este tipo de pruebas no están indicadas en enfermos con diagnóstico clínico concluyente de rinitis alérgica o de rinosinusitis aguda, ni tampoco en el seguimiento de pacientes con patología inflamatoria que responden correctamente al tratamiento médico.

TÉCNICAS RADIOLÓGICAS

En el momento actual disponemos de varios procedimientos de imagen que incluyen la radiología simple (figura 1), la Tomografía Computarizada (TC) (figura 2) y la Resonancia Magnética (RM) (figura 3).

La ecografía no es una técnica habitualmente utilizada en el área nasosinusal,[1] pero puede tener utilidad en algunas lesiones expansivas de fosa nasal anterior,[2] para valorar la ocupación de senos frontales y maxilares, especialmente en pacientes embarazadas[3] y en los pacientes sometidos a ventilación

Figura 1
Sala de exploración de radiología convencional.

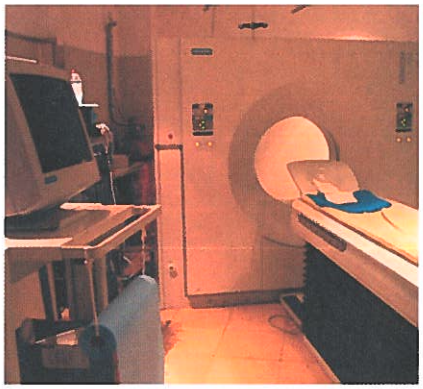


Figura 2
Sala de exploración de tomografía computarizada.

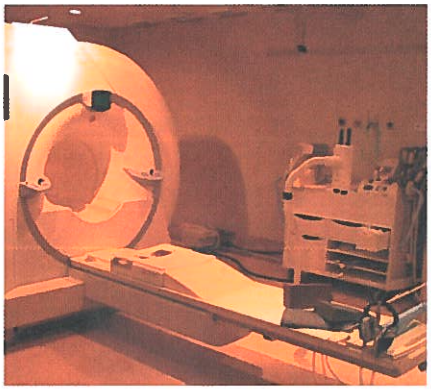


Figura 3
Sala de exploración de resonancia magnética.

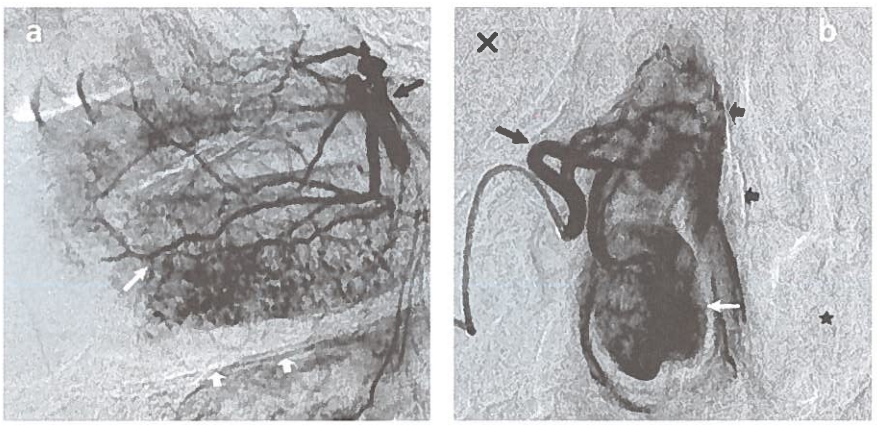


Figura 4
Angiografía por sustracción digital con inyección de contraste a nivel de arteria maxilar derecha en un paciente con epistaxis. a) Proyección lateral, arteria maxilar en su porción más distal (flecha negra), arteria esfenopalatina (flecha blanca) y paladar duro (flechas pequeñas); b) proyección anterior, órbita (x), cavidad nasal izquierda (estrella), arteria maxilar en su porción más distal (flecha negra), tabique nasal (flechas pequeñas), cornete inferior hipervascularizado (flecha blanca).

mecánica.[4] La angiografía, aunque tiene un papel muy importante en el manejo de epistaxis severa (figuras 4a y 4b) y en algunos procesos tumorales, no es necesaria en la inmensa mayoría de los pacientes con patología inflamatoria de esta área anatómica. La tomografía radiológica convencional es una técnica que puede considerarse obsoleta.

Radiología simple

Con el desarrollo de las técnicas de imagen en estos últimos años, especialmente en tomografía computarizada, la radiología simple ha perdido relevancia y actualmente tiene un papel limitado en la valoración nasosinusal,[1] ya que se trata de una zona muy compleja, con múltiples elementos de distintas densidades radiológicas que condicionan una importante superposición de estructuras (figura 5). De todos modos, las placas radiográficas siguen siendo útiles en los pacientes politraumáticos con lesiones faciales que no pueden ser movilizados.

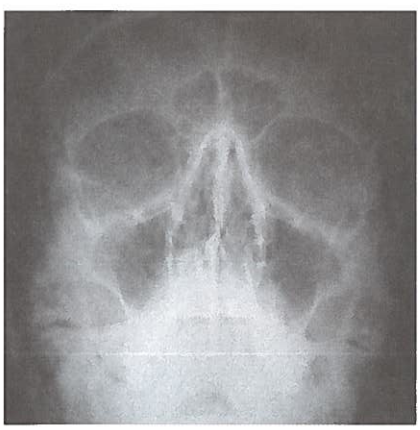


Figura 5
Radiografía simple (proyección de Waters).

Dos indicaciones de radiología simple que aún pueden considerarse son la valoración del compromiso de la vía aérea en niños con hipertrofia de tejido

adenoideo rinofaríngeo y como complemento al diagnóstico en casos dudosos de rinosinusitis aguda. En ambas situaciones sólo debe realizarse una placa radiográfica única, perfil de cavum (figura 6) y proyección de Waters (figura 7), respectivamente.

La radiología simple no tiene suficiente fiabilidad para valorar la presencia de cuerpos extraños a nivel nasosinusal, ya que la densidad radiológica del objeto es variable, de forma que la placa radiográfica negativa no descarta definitivamente su existencia.

Tomografía Computarizada (TC)

La TC permite conocer con detalle la anatomía rinosinusal (figura 8), porque es una técnica que tiene una gran sensibilidad para valorar la estructura ósea y los elementos grasos, sin perder una aceptable resolución del resto de partes blandas. Además, es idónea para identificar calcificaciones.[1] En la actualidad, es la exploración de imagen de elección inicial para el diagnóstico, control y seguimiento de los pacientes con patología rinosinusal, especialmente en la inflamatoria e infecciosa[5] y supera ampliamente a la radiología convencional.[6]

La TC se basa en el cálculo del coeficiente de absorción de los rayos X por los tejidos. Estos equipos son básicamente aparatos de rayos X modificados, en los que el film radiográfico utilizado en radiología convencional se ha sustituido por detectores electrónicos que tienen mucho mayor poder para discriminar las diferencias entre los valores de absorción de radiación (figura 9). El equipo dispone además de un sistema de colimación que permite determinar secciones más o menos gruesas. El tubo de rayos X gira alrededor del paciente y los detectores recogen la radiación que atraviesa la zona explorada. Un ordenador integra la información que obtienen los detectores y la presenta como secciones morfológicas en un monitor. Las imágenes obtenidas se representan en blanco y negro, de forma que las estructuras de máxima densidad aparecen en blanco (hueso) y las de muy baja en negro (aire). Entre estos extremos existe una gradación en escala de grises, asignándose dis-

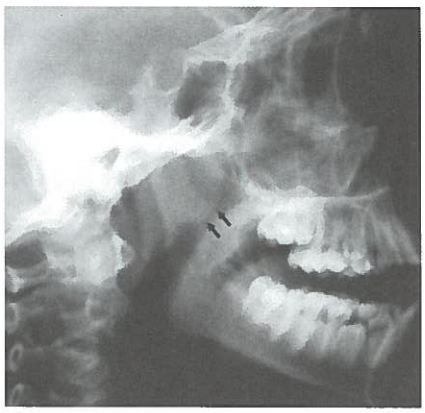


Figura 6
Proyección de perfil de radiología simple demostrando aumento de las partes blandas de la rinofaringe (flechas) y el compromiso secundario de la vía aérea.

Figura 7
Proyección radiológica de Waters en la que se aprecia ocupación parcial del seno maxilar derecho con nivel hidroaéreo (flecha).

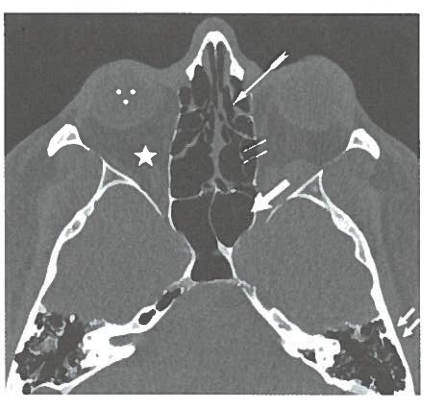


Figura 8
Sección axial de tomografía computarizada a nivel etmoidal. Celdas etmoidales anteriores (flecha larga), celdas etmoidales posteriores (flechas finas), celdas esfenoidales (flecha gruesa), neumatización temporal (flechas gruesas), globo ocular (puntos) y estructuras retrobulbares (estrella).

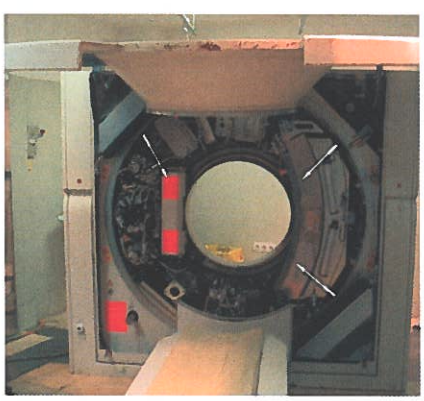


Figura 9
Visión interior de un equipo de tomografía computarizada. Tubo de rayos x (flecha) y detectores electrónicos (flechas).

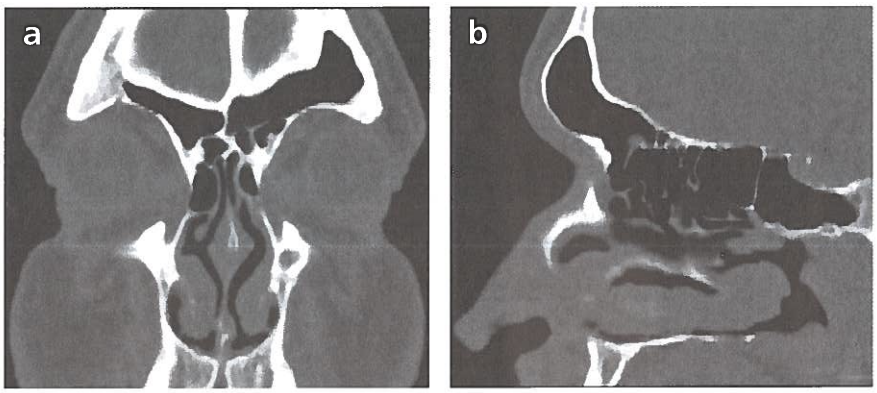


Figura 10
a) Reconstrucción de tomografía computarizada coronal; y b) sagital.

tintos valores a las diferentes estructuras en función de sus coeficientes de absorción de radiación.

Figura 11
Sección coronal de tomografía computarizada donde se aprecian múltiples artefactos debidos a la presencia de prótesis dental no removible.

El estudio TC debe incluir, siempre que el paciente pueda colaborar, secciones directas en el plano coronal. Los cortes axiales se añadirán a los enfermos con patología extensa y en los estudios previos a cirugía. Muchos equipos actuales incorporan la técnica espiral o helicoidal, que permite obtener bloques volumétricos en orientación axial en menor espacio de tiempo del que precisan las técnicas secuenciales convencionales. Esto es muy útil en los pacientes en los que no se pueden obtener secciones coronales directas y en los que se precisen cortes sagitales, ya que a partir del bloque volumétrico adquirido se realizan reconstrucciones multiplanares de gran calidad (figuras 10a y 10b). Con este tipo de estudio se consigue minimizar los artefactos de movimiento y los relacionados con la presencia de amalgamas y material protésico dental (figura 11). Aunque también se pueden obtener reconstrucciones 3D, son de poca utilidad diagnóstica en el área rinosinusal. Muchos centros disponen de modernos equipos TC con multidetector que permiten modificar las características de las técnicas, de forma que con poca dosis de radiación se obtienen estudios adecuados,[5] lo que es particularmente importante en niños y en pacientes que requieren exploraciones de control.

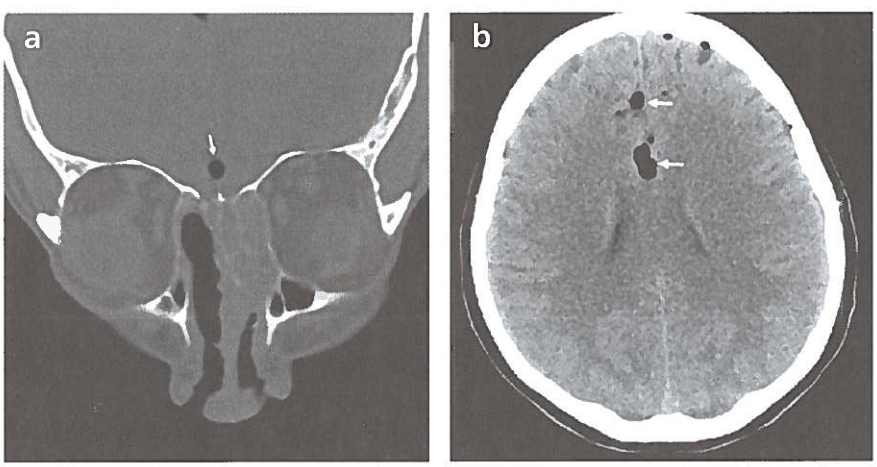


Figura 12
a) Sección coronal de TC donde se observan signos de etmoidectomía derecha y la presencia de gas intracraneal (flecha) secundario a lesión de la lámina cribosa; b) sección TC del mismo paciente a nivel de los ventrículos laterales objetivándose la presencia de gas (flechas) en el espacio subaracnoideo.

Las secciones y reconstrucciones de TC no presentan el problema de la superposición de estructuras, como ocurre en la radiología simple. Esta técnica está indicada en las rinitis granulomatosas y/o destructivas, sinusitis crónicas, poliposis, complicaciones de procesos inflamatorios, búsqueda de cuerpos extraños y en la patología expansiva. Es la exploración de elección para el estudio morfológico[1] prequirúrgico y para determinar el alcance y las eventuales complicaciones de la cirugía (figuras 12a y 12b). En el estudio de los tumores, la TC proporciona un buen detalle de las estructuras óseas, de las referencias anatómicas de la base de cráneo[6] y de la presencia de calcificaciones (figura 13).

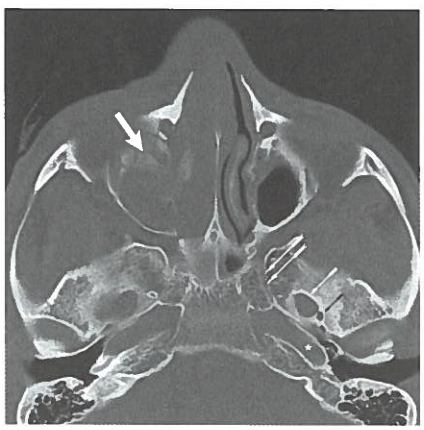


Figura 13

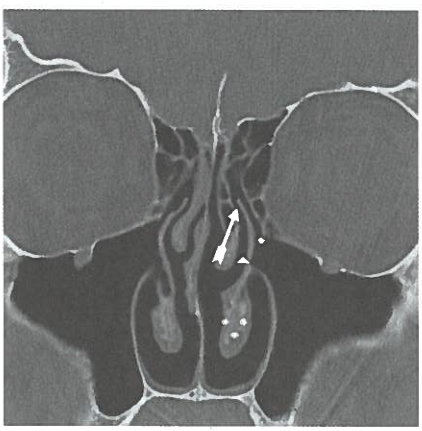
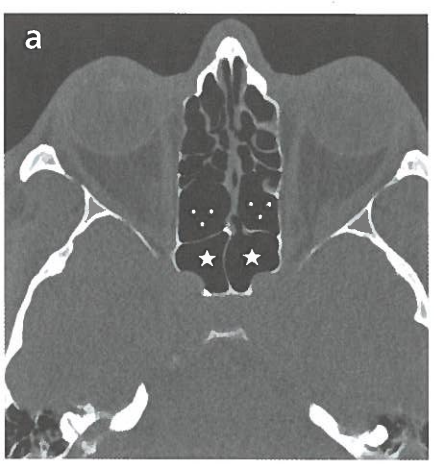


Figura 14

Las secciones coronales son las más adecuadas para el estudio óptimo del complejo osteomeatal[7] (figura 14), y también permiten una buena valoración de los recesos frontales.[8] Con las secciones axiales se visualizan mejor las celdas de Onodi, la fosa pterigopalatina, la relación entre el complejo etmoidal posterior y el seno esfenoidal y del seno esfenoidal con el nervio óptico[7] (figuras 15a y 15b). Con reconstrucciones sagitales conseguimos valorar los recesos esfenoetmoidales[7] y frontales[8] (figuras 16a y 16b).



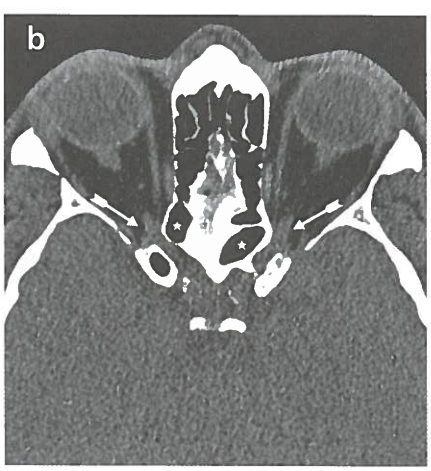


Figura 13
Corte axial de TC a nivel de los senos maxilares donde se identifica ocupación rinosinusal derecha con la presencia de calcificaciones (flecha gruesa) en un paciente con aspergilosis invasiva. Existe una buena visualización de los elementos de la base craneal; agujero redondo mayor (flechas dobles), orificio oval (flecha blanca), agujero redondo menor (flecha negra) y canal carotídeo (asterisco).

Figura 14
Sección coronal de tomografía computarizada a nivel de los infundíbulos de senos maxilares, observándose una muy buena visualización de hiato semilunar, apófisis unciforme (flecha), del ostium sinusal (estrella), meato medio (cabeza de flecha) y cornete inferior (puntos).

Figura 15
Secciones axiales de TC a nivel orbitario. a) Celdas etmoidales (puntos) y esfenoidales (estrellas); b) nervios ópticos (flechas).

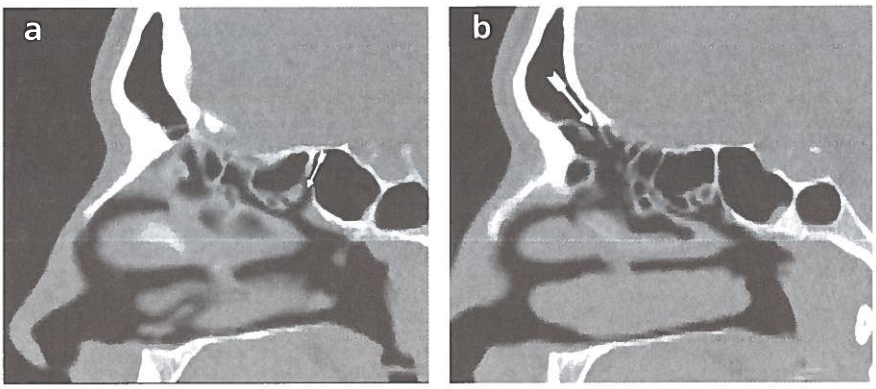


Figura 16
Reconstrucciones sagitales de TC donde se visualizan: a) receso esfenoetmoidal (flecha); y b) receso frontal (flecha).

Figura 17
Intervencionismo asistido por tomografía computarizada.

La posibilidad de la TC para realizar secciones de distinto grosor sin superposición de planos permite utilizarla como una valiosa herramienta radiológica intervencionista con capacidad de visualizar directamente el instrumental para practicar punciones, biopsias, drenajes y tratamientos (figura 17). Con programas informáticos complejos se puede realizar cirugía asistida por navegador a partir de adquisiciones espirales volumétricas de TC (figuras 18a, 18b y 18c), así como endoscopia[9] y cirugía virtual.

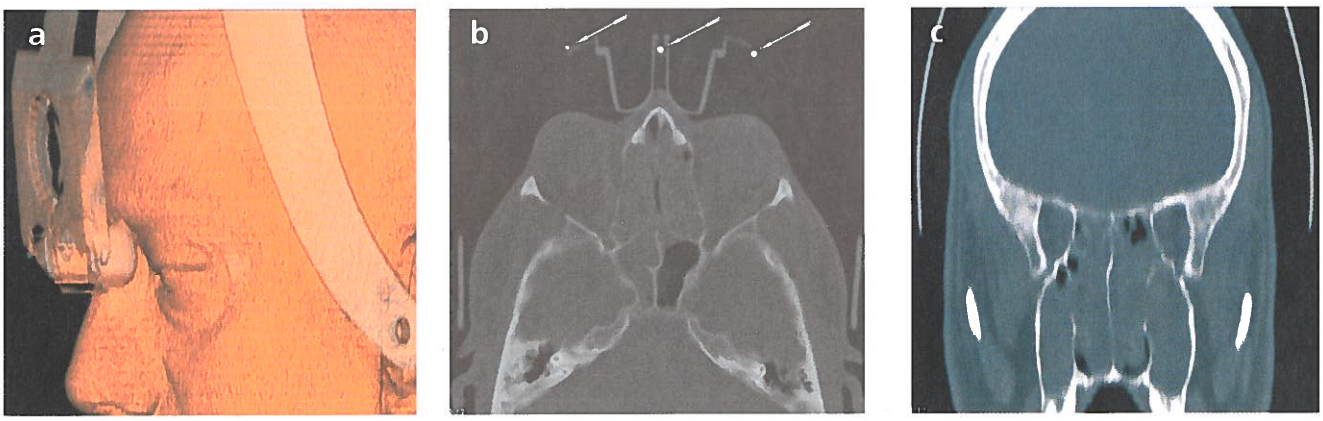


Figura 18
Adquisición volumétrica de tomografía computarizada con máscara con marcadores radiodensos para cirugía con navegador en paciente con poliposis. a) Representación 3D de superficie donde se aprecia la máscara; b) sección axial con los marcadores (flechas); c) reconstrucción coronal.

Se debe tener en cuenta que la TC tiene los inconvenientes inherentes a las radiaciones ionizantes, por lo que debe extremarse la protección gonadal y no realizarla en pacientes que están en el primer trimestre de embarazo. En las exploraciones del área nasosinusal, el cristalino, que es una de las estructuras del organismo más sensible a la radiación, queda incluido en el campo de estudio sin posibilidad de protección, lo que obliga a no realizar de rutina secciones directas en varios planos, reservándolas sólo para casos necesarios. La TC presenta una importante sensibilidad a los artefactos generados por cuerpos metálicos, lo que disminuye la rentabilidad del estudio en sujetos portadores de prótesis y otros cuerpos de metal. Aunque la utilización de contraste yodado intravenoso en pacientes con patología inflamatoria rinosinusal es poco frecuente, deben tenerse en cuenta los posibles efectos secundarios relacionados con la hipersensibilidad al yodo.

Resonancia Magnética (RM)

La RM es menos sensible que la TC para evaluar la estructura ósea[10] y las calcificaciones, pero es extremadamente útil para valorar las partes blandas, ofreciendo una buena identificación de la anatomía orbitaria e intracraneal (figuras 19a y 19b), que permite demostrar la extensión de las lesiones (figura 20).

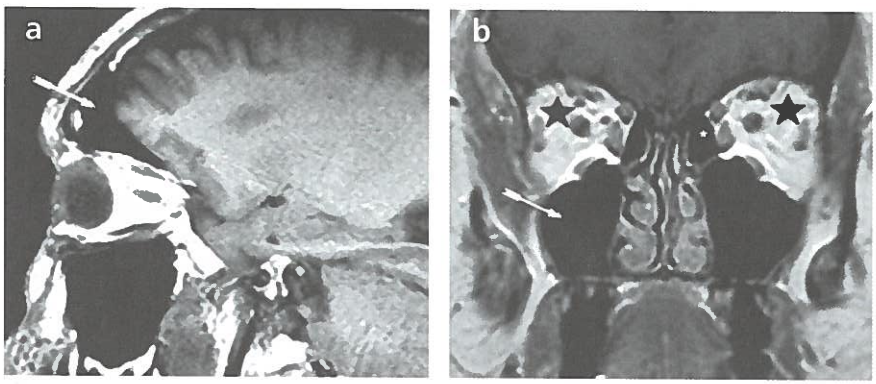


Figura 19
a) Sección sagital de resonancia magnética en secuencia ponderada en T1 donde se visualiza la relación del seno frontal (flecha) con las estructuras vecinas; b) sección coronal potenciada en T1 del mismo paciente, órbitas (estrellas negras), senos maxilares (flecha) y celdas etmoidales (estrella blanca).

Los sistemas de RM no utilizan radiaciones ionizantes. Están constituidos esencialmente por campos magnéticos y ondas de radiofrecuencia (rf). La información obtenida por la RM proviene de las propiedades naturales de los átomos y se basa en la capacidad que tienen los núcleos con número impar de protones y/o neutrones de emitir señales de rf cuando se hallan en un campo magnético elevado y son estimulados por pulsos de ondas de rf. El hidrógeno es el elemento ideal en medicina, ya que es muy abundante en el organismo y, además, su núcleo tiene un solo protón. Los protones poseen un movimiento giratorio o *spin* alrededor de su eje y un movimiento de giro angular o de precesión alrededor de su eje gravitacional (como una peonza) (figuras 21a y 21b). Estos movimientos generan un campo magnético alrededor de cada núcleo, de forma que pueden considerarse como pequeños imanes. En condiciones normales, los vectores de los protones adoptan direcciones aleatorias y se anulan entre sí, pero cuando están sometidos a un campo magnético intenso se orientan según el eje del mismo, determinando un vector de magnetización neta, fenómeno conocido como magnetización

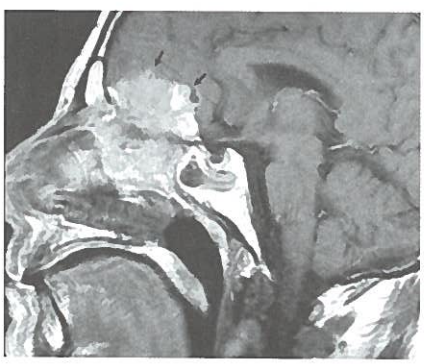


Figura 20
Corte sagital de RM en secuencia potenciada en T1 tras la administración de contraste ev donde se identifica la extensión endocraneal de un carcinoma etmoidal (flechas).

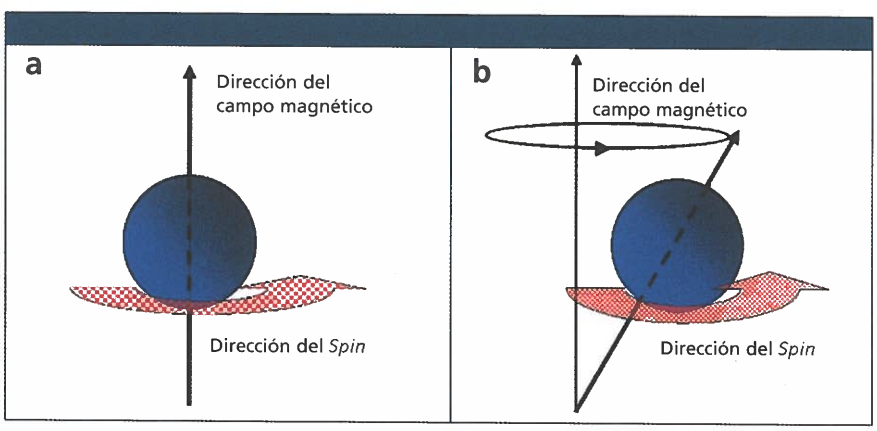


Figura 21
Esquema del movimiento giratorio en a) y de giro angular en b) de los protones.

longitudinal. Cuando un pulso de ondas de rf consigue cambiar esta orientación hasta el plano transverso, se produce una magnetización transversa. Cuando cesa el estímulo de rf los átomos se relajan, recuperando la alineación con el campo magnético. Repitiendo este proceso se consiguen variaciones de la magnetización transversa en las que se libera energía en forma de ondas de rf que son recogidas por una bobina. Lo que mide el equipo de RM es el tiempo de relajación de los protones, que es distinto en los diferentes tejidos según la relación que tengan los protones entre ellos y los del medio en el que están. Existe un tiempo de relajación longitudinal o T1 que depende de la relación del protón con el medio que lo rodea y un tiempo de relajación transversal o T2 que depende de la relación entre el protón y sus vecinos. Los diferentes tejidos tienen distintas intensidades de señal RM en función del número de protones y de sus diferentes tiempos de relajación (T1 y T2) después de ser estimulados. La energía emitida es captada por el equipo, obteniéndose una imagen digital en escala de grises que podrá estar potenciada en T1 (líquido negro o hipointenso) o en T2 (líquido blanco o hiperintenso) (figuras 22a y 22b).

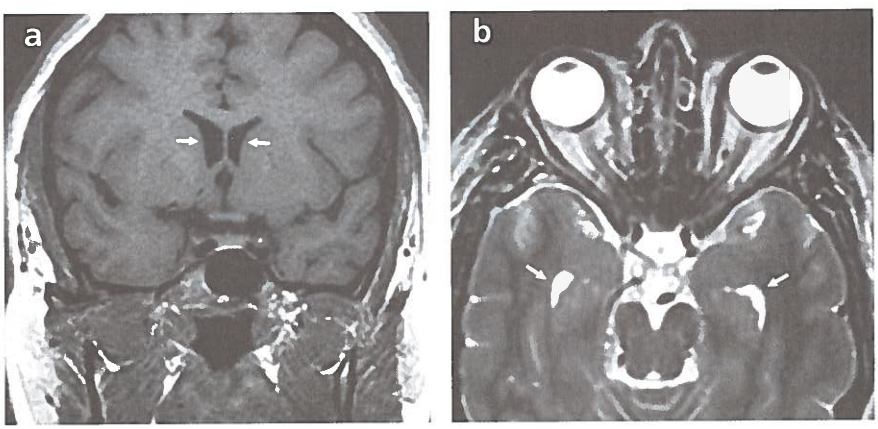


Figura 22
a) Sección coronal de RM ponderada en T1 donde el sistema ventricular se visualiza hipointenso (flechas); b) corte axial en secuencia potenciada en T2 donde los ventrículos se observan hiperintensos (flechas).

Esta técnica está especialmente indicada en los procesos expansivos en los que puede determinar con precisión sus características[11] y extensión[1] (figuras 23a y 23b). Además, en casos necesarios, se pueden realizar secuencias de angioRM que ayudan a valorar el grado de vascularización y la relación con las estructuras arteriales y venosas. Aunque permite visualizar la mucosa y diferenciar los quistes mucosos de retención de los pólipos y las secreciones agudas de las crónicas, su uso no está justificado en la mayoría de procesos inflamatorios rinosinusales (figura 24). La RM, complementando a la TC, está indicada en las complicaciones de pacientes con patología inflamatoria y procedimientos quirúrgicos.[6]

La RM permite realizar secciones en los distintos planos del espacio sin necesidad de movilizar al paciente. El estudio completo debe incluir distintas secciones en secuencias potenciadas en T1 y en T2. En muchas ocasiones, la administración endovenosa de contraste paramagnético proporciona una valiosa información adicional.

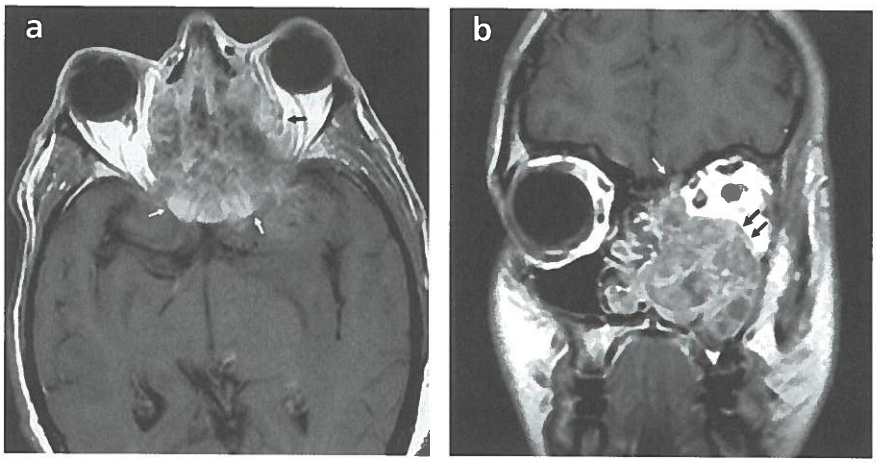


Figura 23
a) Sección axial de RM en secuencia T1 tras administrar contraste ev en un paciente con carcinoma etmoidal evolucionado, donde se identifica la heterogeneidad de la lesión y su extensión endocraneal (flechas blancas) y orbitaria (flecha negra); b) plano coronal de RM en secuencia T1 después de administrar contraste ev en un paciente con un rabdomiosarcoma de seno maxilar, apreciándose la captación de contraste irregular y la extensión a la órbita (flecha negra), y a través de la lámina cribosa (flecha blanca).

En equipos de alto campo magnético se pueden obtener secuencias espectroscópicas que ofrecen datos metabólicos *in vivo* que ayudan a tipificar algunas lesiones, así como a valorar la persistencia o recidiva tumoral[12,13] (figuras 25a y 25b). En estos aparatos, dotados con sistemas de imanes secundarios muy potentes y del *software* adecuado, también se pueden realizar técnicas de RM funcional olfatoria, que permite reconocer las áreas corticales cerebrales que se activan con determinados estímulos olfatorios.[14,15] Hasta el momento actual, estas secuencias no son de uso clínico habitual y se encuentran en fase de investigación y desarrollo.

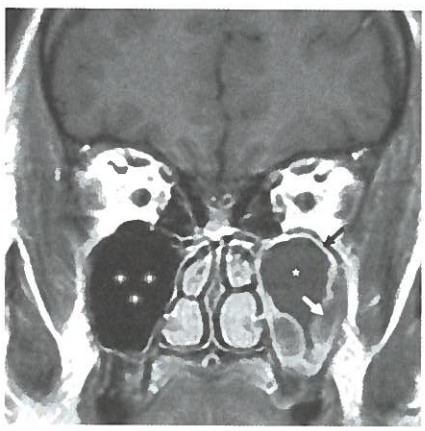


Figura 24
Sección coronal de resonancia magnética en secuencia potenciada en T1 tras administrar contraste ev en un paciente con sinupatía maxilar obstructiva, objetivándose el seno maxilar derecho bien neumatizado (puntos), ocupación líquida del seno maxilar izquierdo (estrella) con hipercaptación mucosa (flecha negra) y quistes submucosos de retención (flecha blanca).

Debido a la gran intensidad del campo magnético de estos equipos y la presencia de ondas de radiofrecuencia, la RM está contraindicada en pacientes portadores de clips ferromagnéticos en el sistema nervioso central, prótesis valvulares metálicas cardiacas, cuerpos metálicos no controlados, marcapasos y neuroestimuladores. Como precaución se deben evitar en enfermas que estén en el primer trimestre del embarazo. En pacientes que no pueden colaborar o con claustrofobia son necesarios distintos grados de sedación para realizar el estudio. En estos casos y en niños existe la posibilidad de utilizar sistemas de RM abiertos, aunque se debe tener en cuenta que tienen menor disponibilidad y que son de menor potencia.

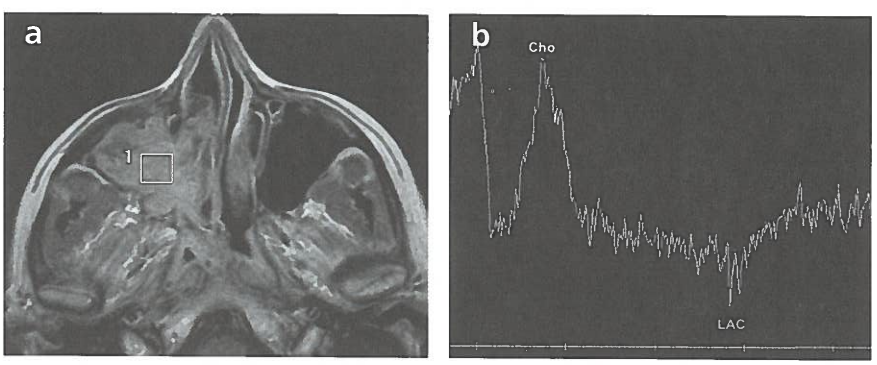


Figura 25
Paciente con carcinoma de seno maxilar. a) Sección axial de RM ponderada en secuencia T1 con contraste ev, donde se aprecia la lesión expansiva sinusal y la localización del vóxel necesario para obtener los datos espectroscópicos; b) espectroscopia con altos niveles de Colina (Cho) y de Lactato (LAC) que sugieren lesión agresiva.

CONCLUSIONES

Las pruebas de imagen no están indicadas en los casos de diagnóstico clínico preciso de rinitis y rinosinusitis aguda con buena evolución ni para el control de la respuesta favorable al tratamiento en estas entidades.

La radiología convencional no permite descartar con certeza la existencia de cuerpos extraños y no aporta datos de interés en los pacientes con patología compleja del área nasosinusal.

Entre los procedimientos de imagen que disponemos en el momento actual, la TC es la técnica de elección para el estudio anatómico y de la patología del área rinosinusal, especialmente de la inflamatoria, y es una herramienta imprescindible en la valoración y control quirúrgico de esta zona.

La RM está indicada en pacientes con sospecha de procesos tumorales y en las complicaciones de la patología inflamatoria y de los procedimientos quirúrgicos nasosinusales.

BIBLIOGRAFÍA

1. **El-Betagi AH, Sobeih AA, Valvoda M, Dahniya MH, Badr SS.** Radiological Appearances of Sinonasal Abnormalities. Clin Radiol 2002;57:702-18.
2. **Pruna X, Inaraja L, Gallardo, Eserra J, Casamitjana F, Serrano A.** Value of Sonography in the Assessment of Space-Occupuing Lesions of the Anterior Nasal Fossa. J Clin Ultrasound 2000;28:14-9.
3. **Tiedjen KU, Becker E, Heimann KD, Knorz S, Hidmann H.** Value of B-image ultrasound in diagnosis of paranasal sinus diseases in comparison with computarized tomography. Laringorhinootologie 1998;77:541-6.
4. **Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Gruson D, Chene G, Bebear C, Gbikpi-Benissan G, Gardinaud JP.** Comparison of ultrasound and computed tomography in the diagnosis of maxillary sinusitis in mechanically ventilated patients. Crit Care Med 2001;29:1.337-42.
5. **Track D, Widelec J, De Maertelaer V, Bailly JM, Delcour C, Gevenois PA.** Comparison Between Low-Dose and Standard-Dose Multidetector CT in Patients with Suspected Chronic Sinusitis. Am J Roentgenol 2003;181;939-44.
6. **Rao VM, El-Noueam KI.** Sinonasal Imaging. Anatomy and Pathology. Radiol Clin N Am 1998;36:921-39.
7. **Zeifer B.** Update on sinonasal Imaging. Neuroimag Clin N Am 1998; 8: 607-30.
8. **Coates MH, Whyte AM, Earwaker.** Frontal recess air cells: Spectrum of appearances. Austr Radiol 2003;47:4-10.
9. **Nakasato T, Katoh K, Ehara S, Tamakawa Y, Hayakawa Y, Chiba H, Murai K.** Virtual CT Endoscopy in determining Safe Surgical Entrance Points for Paranasal Mucoceles. J Comput Assist Tomo 2000;24:486-92.
10. **Kubal WS.** Sinonasal anatomy. Neuroimag Clin N Am 1988;8:143-56.

11. **Karagulle Kendi AT, Kara S, Altinok D, Keskil S.** Sininasal Ossifying Fibroma with Fluid-Fliud Levels on MR Images. Am J Neuroradiol 2003;24:1.639-41.
12. **Castillo M, Kwock L, Mukherji SK.** Clinical Applications of Proton MR Spectroscopy. Am J Neuroradiol 1996;17:1-15.
13. **Mukherji SK, Schiro S, Kwock L.** Magnetic Resonance Spectroscopy of the Head and Neck. En: Murkherji SK (editor). Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy. New York, Wiley-Liss a John Wiley and Sons, Inc., Publication, 1998;163-202.
14. **Wiesmann M, Yousry I, Heuberger E, Nolte A, Ilmberger J, Kobal G, Yousry TA, Kettenmann B, Naidich TP.** Functional Magnetic Resonance Imaging of Human Olfaction. Neuroimag Clin N Am 2001;11:237-50.
15. **Royet JP, Plailly J, Delon-Martin C, Kareken DA, Segebarsth C.** FMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness an gender. NeuroImage 2003;20:713-28.

CAPÍTULO 24

Diagnóstico por la imagen. Patología inflamatoria e infecciosa

Manuel de Juan, Joan Berenguer, Luis San Román, Esteve Guardia

INTRODUCCIÓN

En el capítulo anterior se han expuesto las diversas técnicas de examen radiológico que podemos utilizar para estudiar esta región anatómica. No obstante, ahora recalcaremos algún tema puntual y concreto.

La radiología convencional sólo proporciona una información muy inespecífica y, debido a la complejidad y superposición de las múltiples estructuras que existen en esta zona, en muchos pacientes no es posible obtener información útil.

La TC permite delimitar muy bien las paredes óseas y visualizar las posibles calcificaciones que existen en el interior de los senos o en las lesiones que hallemos. También permite analizar la densidad de los tejidos blandos y diferenciar zonas de mayor o menor densidad, producidas por la mayor o menor proporción de agua, proteínas, sangre, pequeñas calcificaciones o metales, que contengan. Si se utiliza inyección de contraste yodado i.v. se pueden diferenciar tejidos bien vascularizados, como la mucosa o algunos tumores, de los que no lo están como zonas con edema. Se debe recordar que no existe una correlación exacta y directamente proporcional entre el grado de captación del contraste y el grado de vascularización.

La RM es la técnica que permite distinguir mejor los distintos tejidos. La señal que producen los tejidos está relacionada con el contenido de agua, proteínas,

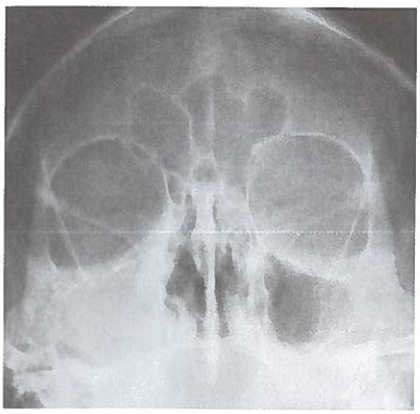


Figura 1
Veladura completa seno maxilar derecho.

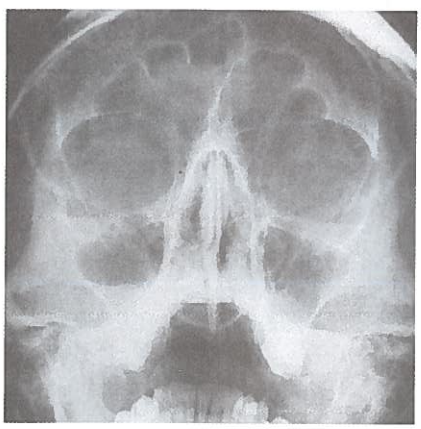


Figura 2
Nivel hidroaéreo en seno maxilar derecho.

calcio u otros metales, productos de la degradación de la sangre, así como la distinta proporción en que están presentes. La concentración de proteínas macromoleculares en una solución acuosa afecta los tiempos de relajación T1 y T2 en la RM. Este hecho tiene gran relevancia clínica, ya que la intensidad de señal en las secuencias de spin-eco ponderadas en T1 y T2 de entidades patológicas específicas como los quistes, mucoceles, etc. pueden variar según la proporción de proteínas y agua que exista en su contenido.

PATOLOGÍA INFECCIOSA / INFLAMATORIA AGUDA

La rinosinusitis aguda es un proceso inflamatorio / infeccioso que afecta a las fosas nasales y senos paranasales, de inicio brusco, de menos de 1 mes de duración y cuyos síntomas desaparecen con el tratamiento, y en ocasiones espontáneamente. Se han definido una serie de síntomas mayores y menores para su diagnóstico que se basa fundamentalmente en la clínica del paciente. Su fisiopatologia es multifactorial: depende de factores anatómicos, de la variedad de microorganismos, alergia y otras etiologías inflamatorias. Se desarrolla por obstrucción o alteración del drenaje sinusal. Se ha publicado que hay una mayor incidencia de complicaciones intracraneales en adolescentes varones.

El diagnóstico debe hacerse por la historia clínica y exploración rinológica apropiada, y ocasionalmente se recurrirá a la ayuda de estudios radiológicos.

La radiología simple no tiene una alta sensibilidad ni especificidad en el conjunto de todos los senos paranasales, y por ello se ha cuestionado su fiabilidad en general,[1-3] salvo en la valoración de los senos maxilares y frontales.[4] Se utiliza para confirmar la existencia de alteraciones en los senos, particularmente si no es posible la endoscopia nasal y recordando que los hallazgos radiológicos son muy inespecíficos. Las proyecciones más útiles son la nasomento placa (proyección de Water), la frontonaso placa (proyección posteroanterior estricta) y el perfil. Se puede ver una alteración de la mucosa sólo si se localiza en el tercio inferior de la cavidad nasal, seno maxilar, frontal y/o esfenoidal.[5] Si la enfermedad sinusal está en las celdas etmoidales, infundíbulo maxilar, meato medio, receso frontal, complejo osteomeatal y los dos tercios superiores de las fosas nasales, la radiología no proporciona información suplementaria a la clínica, siendo claramente superior la endoscopia.

Los signos radiológicos que hay que valorar son: la existencia de la veladura total de un seno (figura 1), la presencia de un nivel hidroaéreo (figura 2) y el engrosamiento de la mucosa, de más de 6 mm en niños y de más de 8 mm en adultos.[6] Estos signos son inespecíficos y su valoración varía de unos autores a otros. Si en un paciente con síntomas de infección rinosinusal aguda vemos un nivel hidroaéreo, en el seno presuntamente implicado estos hallazgos se correlacionan bien; no obstante, puede encontrarse un nivel hidroaéreo

sinusal sin clínica, lo que indica que este signo radiológico es inespecífico. Hay muchos pacientes con sinusitis aguda en los que no se descubre nivel hidroaéreo en la radiografía y, en cambio, se observa un engrosamiento mucoso, de espesor variable, igual que el que presentan pacientes con enfermedad crónica.

El resfriado común es la enfermedad infecciosa más frecuente de las vías respiratorias altas y raramente se hacen estudios radiológicos en pacientes con dicho proceso. En un estudio con TC en voluntarios adultos con resfriado común, se ha encontrado una prevalencia alta de anomalías en la mucosa del complejo osteomeatal y en los senos paranasales. Este hallazgo resulta sorprendente, pero su desaparición en las TC de control, sin tratamiento antimicrobiano, no lo es, puesto que el resfriado es autolimitado.[7]

La obstrucción del complejo osteomeatal se considera que es de gran importancia en la fisiopatología de la sinusitis maxilar y puede deberse a inflamación mucosa (figura 3) o a variantes anatómicas,[8] aunque generalmente se debe al primer mecanismo.[9]

Se estima que entre el 10 y el 20% de las sinusitis maxilares son secundarias a una infección dental o a una complicación de una extracción dentaria (figura 4). Con frecuencia una enfermedad periodontal puede ser la causa desconocida de sinusitis maxilar; de hecho, se ve que en pacientes con lesiones dentarias existe el doble de sinusitis que en pacientes estudiados por otras causas.[10] En ocasiones, la obstrucción del ostium del seno por un fragmento de material de obturación de caries dentales puede ser la causa de una sinusitis maxilar.

Las sinusitis bacterianas suelen ser unisinusales, incluso cuando se aprecia una pansinusitis, uno o dos de los senos están más afectados que el resto. Como regla general, la sinusitis asimétrica es un indicio de enfermedad bacteriana. Por el contrario, una pansinusitis o una sinusitis difusa y no localizada se encuentra con más frecuencia en pacientes alérgicos y posiblemente es el resultado de un proceso sistémico más que de obstrucción de múltiples ostiums.

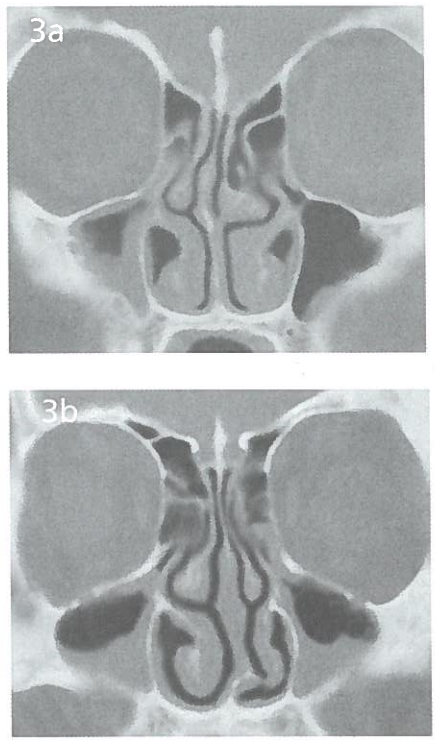
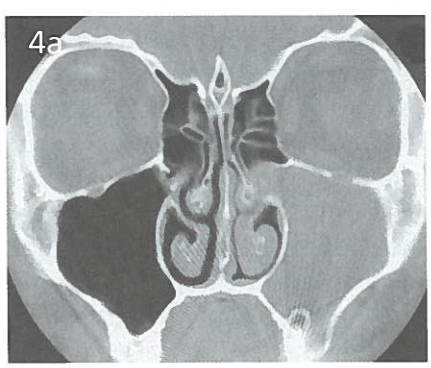
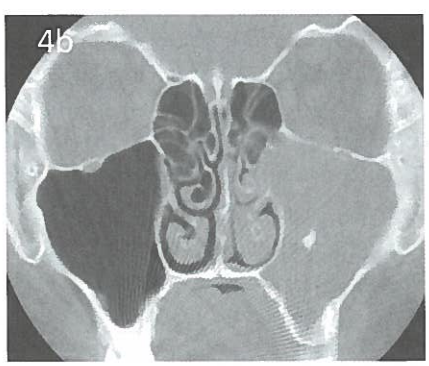
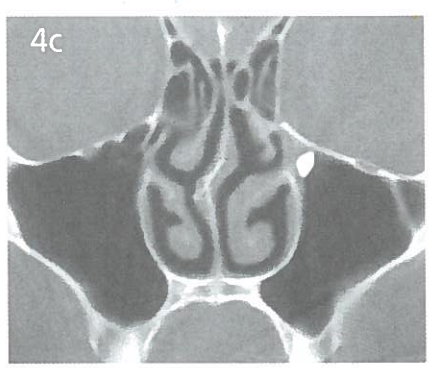


Figura 3
Engrosamiento mucoso en el infundíbulo del seno maxilar derecho con lesión mucosa parcial del resto (a), lesión mucosa en ambos infundíbulos y senos maxilares (b).

Figura 4
Sinusitis maxilar derecha relacionada con patología dentaria (a). En (b) se ve un trozo de amalgama dentaria. En (c) se muestra un corte coronal en un paciente con sinusitis de repetición maxilar izquierda, se aprecia un fragmento de amalgama dentaria impactado en el ostium del seno con una zona focal de engrosamiento mucoso. Se eliminó el fragmento y no se repitieron los episodios de infección sinusal.







Varios autores han señalado que cambios mucosos menores encontrados en la TC no tienen relación con los síntomas clínicos, particularmente si no producen obstrucción del complejo osteomeatal.[11,12] Un estudio describe que en el 27% de TC realizados por causas no sinusales, se observan alteraciones mucosas e incluso ocupación completa de algunos senos. Otro hecho reseñable es que en pacientes con el diagnóstico clínico de sinusitis no hay enfermedad visible en la TC. En el mismo estudio se ha visto que la severidad de los síntomas de la sinusitis que relata el paciente no se correlaciona con la severidad de los hallazgos en la TC. Pueden verse pacientes con clínica leve y afectación muy extensa en la TC o viceversa.[13,14] En pacientes sin sinusitis las celdas etmoidales son la localización más frecuente de anomalías de la mucosa encontradas esporádicamente.[9]

Se considera que la alergia es una causa importante de inflamación mucosa, edema y obstrucción de los ostiums de drenaje de los senos, y que por esta razón la sinusitis es más frecuente en los pacientes alérgicos. De todas formas, no resulta evidente que los pacientes alérgicos tengan enfermedad sinusal más frecuente, severa o extensa que los no alérgicos. Hay una asociación aceptada entre enfermedad sinusal y asma, aunque no se comprende bien el mecanismo. En un estudio de senos paranasales realizado con TC en 104 pacientes con asma, alergia y eosinofilia,[15,16] se ha encontrado que la eosinofilia, asma y alergia se asocian de forma significativa con sinusitis, únicamente en los pacientes en los que la sinusitis es extensa. La correlación más llamativa se halló entre la eosinofilia periférica y la extensión de la sinusitis. La alteración en la eosinofilia periférica se relaciona más con la inflamación en los senos que con el asma o alergia coexistentes. En otro estudio practicado en pacientes con rinitis alérgica al polen de la ambrosia se apreció que aunque el 60% tenía alteración de la mucosa sinusal, no existe relación entre esta alteración y los síntomas, ya que al finalizar la época del polen y desaparecer los síntomas de los pacientes, persistía la alteración mucosa en el 50% de ellos.[17]

PATOLOGÍA PEDIÁTRICA

En los pacientes pediátricos hay mala correlación entre la clínica de sinusitis y la opacificación sinusal y/o engrosamiento mucoso. Esto es particularmente cierto en niños de menos de 4 años de edad, y especialmente en menores de 2 años, en los que las lágrimas, secreciones retenidas y mucosa normal redundante pueden ser la causa de dichos hallazgos radiográficos.[18-21] La identificación de mucosa sinusal engrosada debe ser cuidadosamente valorada en el contexto clínico, antes de atribuirle un origen infeccioso. A los niños pequeños con procesos virales y aumento de mucosidad nasal, si se les practica una radiografía simple, casi siempre se ve una opacificación de los senos maxilares que desaparece al "curarse" la mucosidad, incluso sin ningún tipo de tratamiento. También se puede constatar una ocupación o vela-

dura completa de los senos maxilares, después de que un niño haya estado llorando un tiempo prolongado[3] (figura 5).

En el 18% de pacientes mayores de 1 año y menores de 16 se ven anomalías en los senos en las TC de cráneo, practicadas por otros motivos, sin correlación con la clínica del paciente.[22]

Cuando existe patología rinosinusal inflamatoria crónica en esta edad los hallazgos radiológicos son similares a los de los adultos.

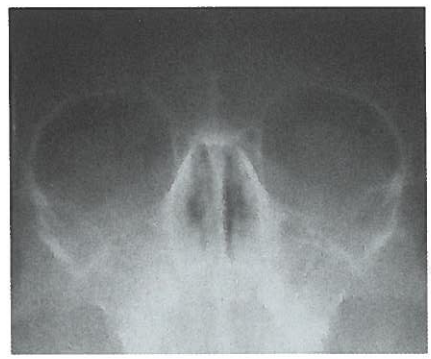


Figura 5
Veladura de ambos senos maxilares en un niño que llevaba mucho tiempo llorando, sin otros motivos para la veladura.

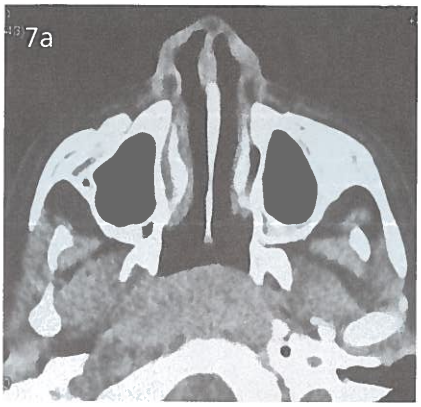
HIPERTROFIA DE ADENOIDES

Durante muchos años, para ver la alteración de la vía aérea superior por hipertrofia adenoidea en los niños se ha utilizado la radiografía convencional de cavum en proyección lateral. Ahora bien, el aspecto de esta región, especialmente en la infancia, puede verse modificado por diversos factores: la posición del niño, si está llorando o tragando y la fase de la respiración en la que se consiga la radiografía. Para una correcta valoración de la radiografía lateral de cavum y cuello ésta se debe realizar con el niño de pie, con el cuello en posición neutra o un poco extendida, durante la inspiración profunda y con la boca cerrada. Si se obtiene con el cuello en flexión, durante la espiración o con el niño llorando, los tejidos blandos retrofaríngeos pueden parecer anormalmente aumentados, simulando patología. Debemos recordar que el paladar blando, que en los niños es prominente, durante la deglución y la fonación se eleva y desplaza posteriormente, cierra la nasofaringe y abre la orofaringe. Durante la respiración suave el paladar blando cae sobre la base de la lengua.

Figura 6
Engrosamiento del techo y pared posterosuperior del cavum. Es difícil delimitar si es claramente patológico sólo por esta imagen.

Las adenoides están situadas en la zona posterior del techo del cavum y en la zona superior de la pared posterior del cavum. La hipertrofia de adenoides y de amígdalas palatinas es común en la edad pediátrica. Aunque se han descrito varias medidas e índices para determinar el tamaño adenoidal normal, la correlación entre estos índices y los hallazgos quirúrgicos varía mucho.[23,24] Por otra parte, existe una enorme variación en el tamaño de las adenoides entre los niños normales. Por tanto, las medidas deben valorarse con mucha precaución y se deben relacionar con los síntomas (figura 6).

La TC nos proporciona información sobre los tejidos blandos que rodean la vía aérea; así, la patología extraluminal es la que se estudia mejor con TC y/o RM. Ahora bien, para realizar estas exploraciones en los niños pequeños con frecuencia se requiere sedación, y ésta produce una disminución del diámetro anteroposterior de la faringe, sobre todo en la región de las amígdalas palatinas, paladar blando y epiglotis. Además, si el paciente está intubado se produce una distorsión de la vía aérea por el tubo. Estos dos hechos dificultan, en parte, la valoración correcta de la vía aérea en esta región.[25]



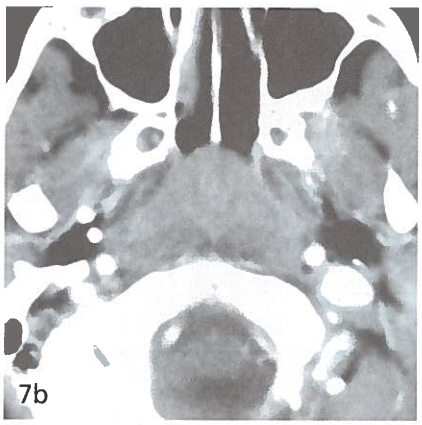


Figura 7
Imagen de aumento de las adenoides con ocupación casi total del cavum (a). Adenoides aumentadas de tamaño con ocupación completa del cavum, discretamente teñidas por contraste yodado (b).

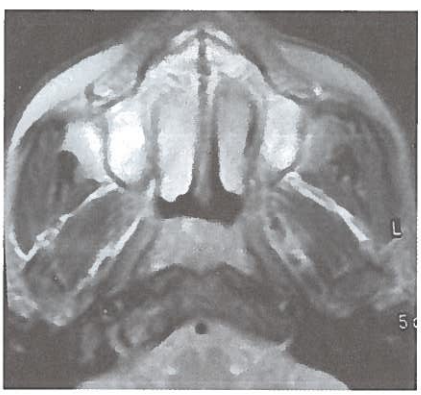


Figura 8
Imagen de RM en secuencia de T2 en la que se ve un aumento de las adenoides con pequeños quistes en su interior.

Las adenoides se ven en la TC como un tejido, de la misma densidad que la de los músculos, que ocupa la luz del cavum. Se tiñen discretamente con contraste yodado y la mucosa que los separa de los tejidos profundos capta de forma lineal (figura 7). En RM tienen una señal como la de la mucosa en secuencia de T1 y son hiperintensas, brillan, en T2 (figura 8). Esta misma imagen y señal de la TC y la RM se ve en las amígdalas palatinas y en las linguales.[26] La señal de las adenoides y amígdalas es similar a la de los linfomas y algunos de los tumores celulares que se originan en estas estructuras. Por este motivo, puede ser imposible diferenciar entre el tejido linfoide normal y el tumoral sólo con la imagen de la TC y la de la RM.[27]

PATOLOGÍA INFLAMATORIA / INFECCIOSA CRÓNICA

Este tipo de rinosinusitis es el resultado de una inflamación aguda persistente o de episodios repetidos de sinusitis aguda. En la sinusitis crónica o recidivante, la radiología convencional no se debe utilizar, puesto que no proporciona información útil[12,14] (figura 9).

Hoy en día, está aceptado que la TC es la técnica radiológica de elección para valorar los cambios en los senos con enfermedad rinosinusal aguda, que no responde a un tratamiento médico; igualmente, cuando existe sinusitis crónica; y por último en el control de estos pacientes cuando se precise. La TC permite valorar con exactitud la extensión y localización de la afección mucosa (figura 10).

Algunos autores preconizan que para valorar bien la alteración mucosa en un proceso crónico se debe realizar la TC después de que el paciente se someta a tratamiento antibiótico y con vasoconstrictores nasales, durante dos o tres semanas, asociado o no a mucolíticos y esteroides nasales.[16] En estas circunstancias señalan que las anomalías mucosas que persisten son las únicas que representan el tejido alterado crónicamente.

La TC es un examen prequirúrgico imprescindible para el análisis exhaustivo de la anatomía de los senos paranasales y, por tanto, para obtener un mapa exacto de esta compleja región. Como ya se ha visto en el capítulo anterior, con esta finalidad es claramente superior a la RM.[28] También es útil para la confirmación de la existencia de lesión y eventualmente su extensión a las zonas adyacentes.[13,29] La RM permite valorar con más exactitud el tipo de alteración de las mucosas (figura 11). La RM puede utilizarse como examen inicial en algunos pacientes cuando es importante valorar sólo la extensión de la lesión y se quiere evitar la radiación de los globos oculares. También para el diagnóstico y seguimiento de complicaciones intracraneales de la infección sinusal y en la valoración de los senos paranasales, cuando hay implantes dentarios que produzcan muchos artefactos en la TC.

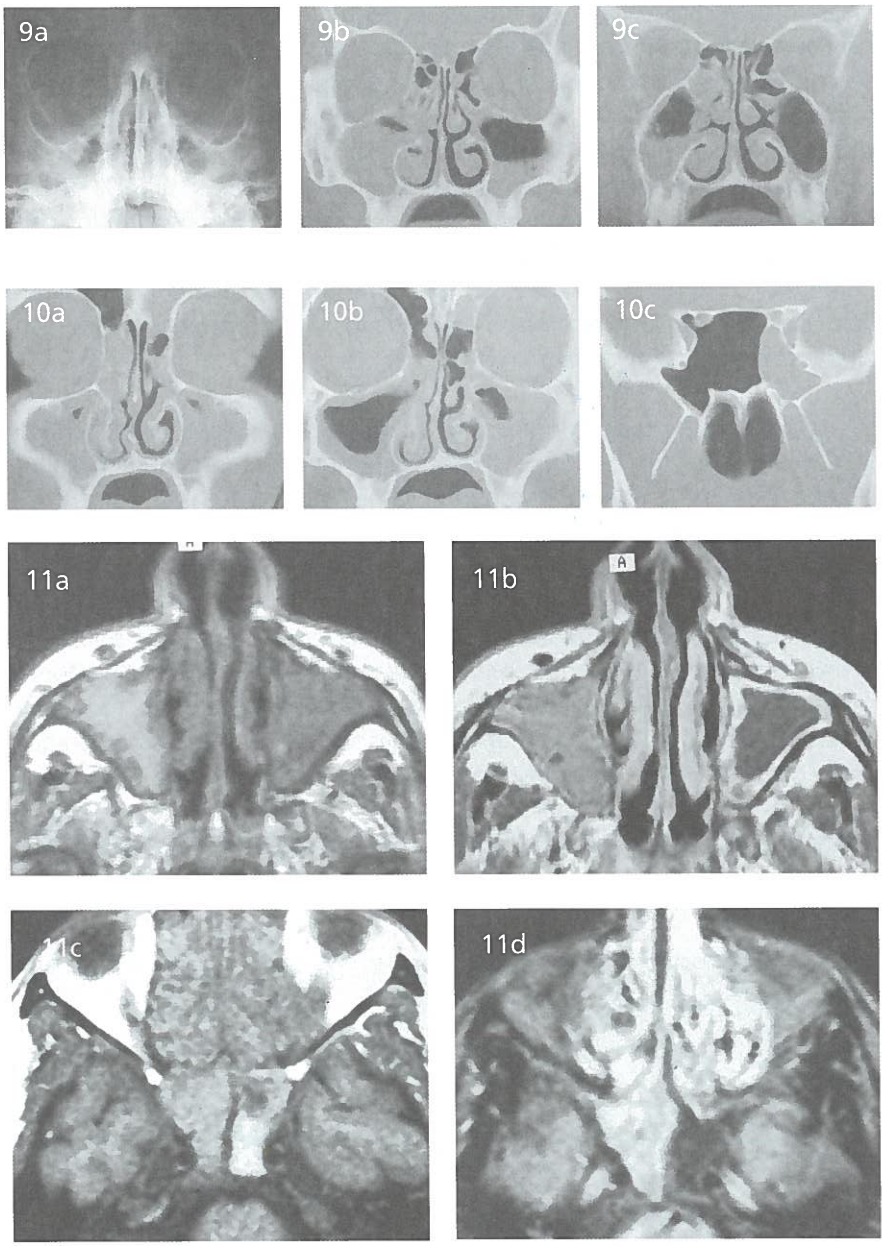
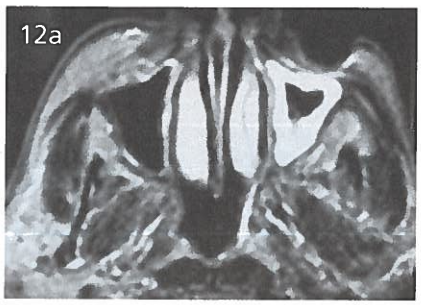


Figura 9
Engrosamiento inespecífico de la mucosa en ambos senos maxilares, mayor en el derecho (a). En un corte coronal de TC se confirma una ocupación muy importante del seno maxilar derecho (b) y muy poco importante en el izquierdo (c). En ambos senos maxilares existe un nivel líquido, inespecífico, y también engrosamientos mucosos, en diversas celdas etmoidales, no visibles en la radiografía convencional. Las exploraciones se hicieron el mismo día.

Figura 10
En tres cortes coronales desde el seno frontal al esfenoidal se puede valorar con exactitud la extensión de la afectación mucosa. En (a) se ve, además de la ocupación de ambos senos frontales, una celda etmoidal anterior derecha que crece en el interior del seno frontal derecho. Alteración asimétrica de mucosa maxilar bilateral y de celdas etmoidales (a y b). Ocupación completa del seno esfenoidal izquierdo, que es el menos desarrollado (c).

Figura 11
Corte axial de RM en secuencia en T1. En (a) se ven los senos maxilares, el derecho con hiperseñal en el moco retenido y el izquierdo con mucosidad reciente. Al inyectar contraste paramagnético se aprecia una captación izquierda muy importante, ya que existe una inflamación reciente; en el derecho casi no hay teñido mucoso por existir una alteración crónica. En (c) se muestra una imagen en secuencia de T1, se ve una ocupación total de las celdas etmoidales y senos esfenoidales, el izquierdo está ocupado por una sustancia con hiperseñal, que indica la existencia de moco retenido. En (d), que es el mismo corte pero en secuencia de T2, se ve que el seno esfenoidal izquierdo muestra una ausencia de señal, lo que indica que el contenido es un moco muy crónico; el resto de los senos muestran hiperseñal, lo que indica alteración mucosa aguda.

No hay datos, basados en la evidencia, de que existan variantes anatómicas nasosinusales que contribuyan a la aparición de sinusitis crónica. Se ha señalado en diversos trabajos la ausencia de correlación entre variantes anatómicas y estenosis del complejo osteomeatal.[30,31] En un trabajo prospectivo reciente sobre 40 pacientes como grupo control y 64 con sinusitis crónica, no se ha encontrado correlación entre variantes anatómicas (longitud y angulación de la apófisis unciforme, anchura del infundíbulo etmoidomaxilar, existencia de celda de Haller, cornete medio bulloso, bulla etmoidal grande, ostium accesorio del seno maxilar y curvatura paradójica del cornete medio) y la presencia de patología.[32]



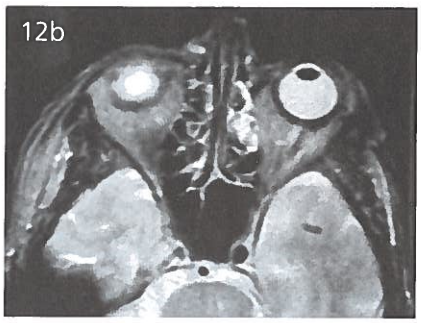


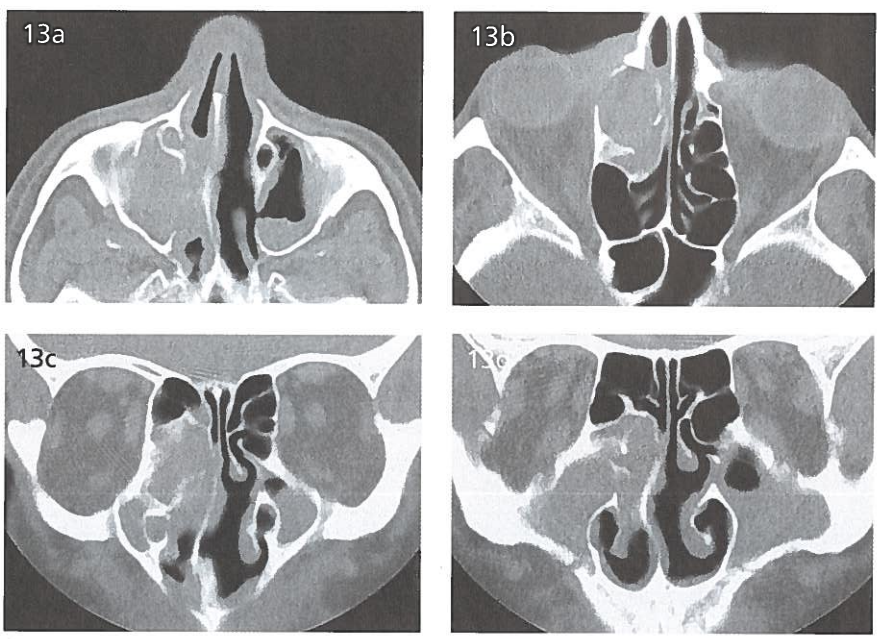
Figura 12
Imágenes de RM en secuencia de T2 en las que se ve engrosamiento de mucosa maxilar (a) y en celdas etmoidales (b). Son un hallazgo en un estudio RM por padecer el paciente crisis comiciales.

Figura 13
Paciente con procesos inflamatorios sinusales de repetición con molestias en derechas de poco tiempo de evolución. En (a) y (b) se muestran cortes axiales por los senos maxilares y celdas etmoidales. En (c) y (d) se ven cortes coronales que pasan por celdas etmoidales anteriores y posteriores. En conjunto, se ve una alteración mucosa inespecífica con ocupación total de seno maxilar derecho y parcial del izquierdo, y ocupación de celdas etmoidales anteriores y medias derechas con insuflación de una pared lateral en la parte anterior. Existe también una discreta esclerosis de todas las paredes, sobre todo maxilares. Se pensó que se trataba de la imagen de una sinusitis crónica con un mucocele inicial etmoidal. En la exploración se encontró una mucosa anómala con una pequeña lesión polipoidea alrededor de la zona sugestiva radiológicamente de ser un mucocele; en la biopsia se comprobó que era un plasmocitoma o plasmocitosis no clonal. Este paciente es una muestra de la inespecificidad de muchas imágenes radiológicas y sobre todo en pacientes con patología crónica.

En un estudio prospectivo en 128 pacientes para determinar el significado del engrosamiento mucoso que se encuentra en los senos paranasales cuando se efectúa una RM cerebral, llegan a la conclusión de que este engrosamiento es común hasta los 3 mm y no tiene significado clínico en los pacientes asintomáticos (figura 12). Otro hallazgo de este estudio es que se ven áreas de engrosamiento mucoso en celdas etmoidales en el 63% de pacientes asintomáticos.[33] Se observan también cambios mucosos en los cornetes, septum nasal, pared lateral de las fosas nasales y celdas etmoidales durante el curso del ciclo nasal, con una duración que varía entre 50 minutos y 6 horas. Este ciclo alterna en ambos lados y no se debe confundir con alteraciones anómalas de la mucosa.

Las secreciones sinusales normales y el líquido submucoso contienen un 95% de agua. La inflamación se caracteriza por una respuesta dominada por el agua; este hecho es muy importante, ya que cuando se ve la mucosa nasosinusal inflamada en una RM, la intensidad de señal de la misma será la del agua.

En estudios con TC cuando existe una inflamación de la mucosa sinusal, si se inyecta contraste yodado intravenoso, la mucosa inflamada se tiñe por el contraste y se ve edema submucoso en cantidad variable entre la mucosa y la pared ósea del seno. Pueden verse además secreciones mucosas rodeadas por la mucosa. No se ha demostrado que exista una relación pronóstica entre la respuesta clínica al tratamiento, la causa de la inflamación y el grado de edema submucoso o la cantidad de secreciones sinusales que se ven. Por este motivo, no es útil la diferenciación del edema, mucosa inflamada y mucosidad retenida con la TC.[34]



El diagnóstico radiológico de rinosinusitis crónica se basa en la demostración de un engrosamiento mucoso o una ocupación completa, en una o varias cavidades sinusales (figura 13). Cuando en la radiología se ve sólo engrosamiento mucoso, no es posible diferenciar si es un proceso agudo o crónico. En la rinosinusitis crónica, y sobre todo en la recurrente, se puede apreciar engrosamiento y esclerosis de la pared ósea, asociados o no a engrosamiento mucoso, pero no es posible diferenciar si la alteración mucosa es un cambio agudo o crónico.

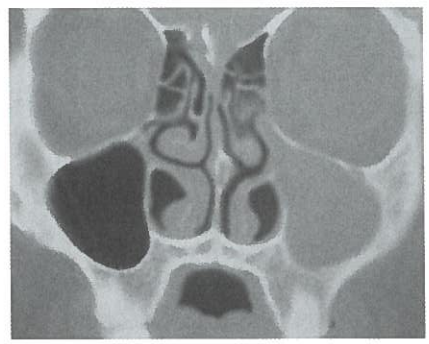


Figura 14
Corte coronal de TC de sinusitis con patrón infundibular.

De acuerdo con Sonkens[35] se pueden diferenciar cinco patrones de enfermedad inflamatoria en los senos paranasales:

a) Patrón infundibular, enfermedad en el infundíbulo y seno maxilar (figura 14).

b) Patrón de la unidad osteomeatal, enfermedad en el meato medio y secundariamente en las celdas etmoidales anteriores y medias, senos frontal y maxilar (figura 15).

c) Patrón del receso esfenoetmoidal, enfermedad en el seno esfenoidal y algo en las celdas etmoidales posteriores.

d) Patrón de poliposis nasosinusal, lesiones poliposas llenan la cavidad nasal y senos bilateralmente; sería una mezcla de los tres patrones anteriores (figura 16).

e) Patrón esporádico, inclasificable, la extensión de la enfermedad no parece que se relacione con patrones de drenaje de moco conocidos; puede constatarse quistes de retención, mucoceles y cambios posquirúrgicos.

Cuando se estudian con RM pacientes con patología inflamatoria crónica de senos paranasales, por algún motivo en especial, o cuando se encuentra pa-

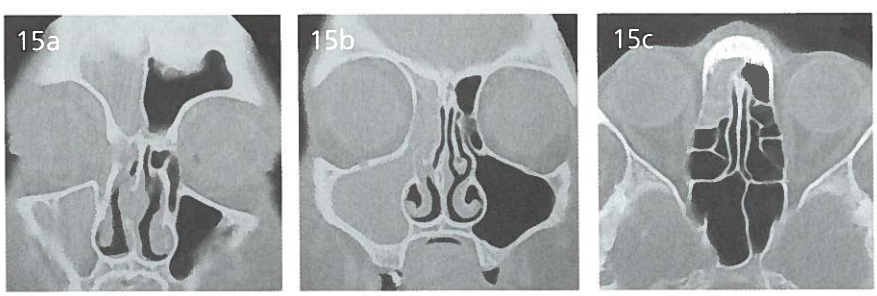


Figura 15
Cortes coronales (a) y (b) y axial (c) de TC que muestran una lesión inflamatoria sinusal con patrón de la unidad osteomeatal.

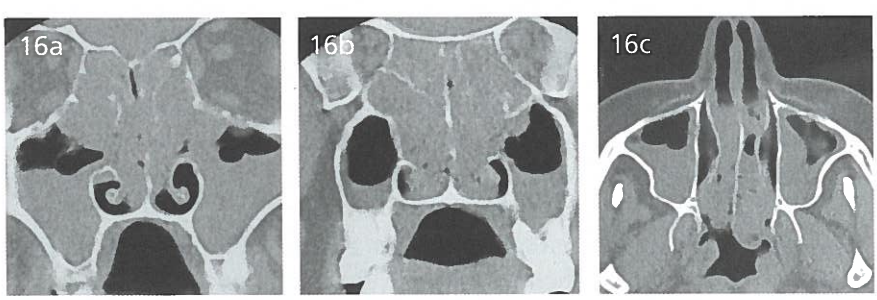


Figura 16
Cortes coronales (a) y (b) y axial (c) de TC que muestran un patrón de poliposis nasosinusal.

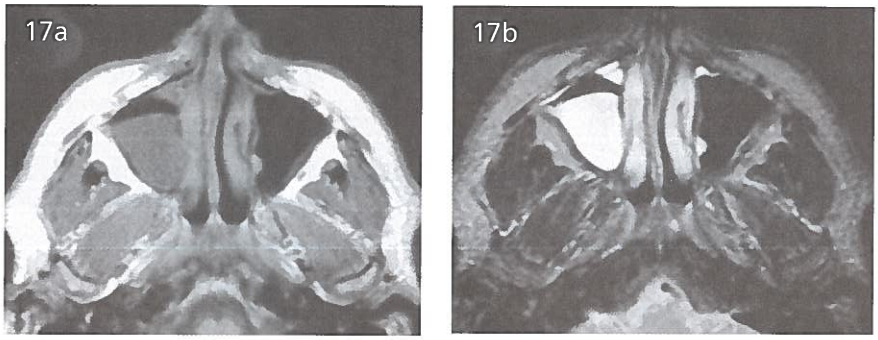


Figura 17
Cortes axiales de RM de cráneo, que pasan por los senos maxilares, en secuencia de SE potenciada en T1 (a), donde se ve engrosamiento mucoso hipointenso; y en T2 (b) se ve la misma imagen con hiperseñal.

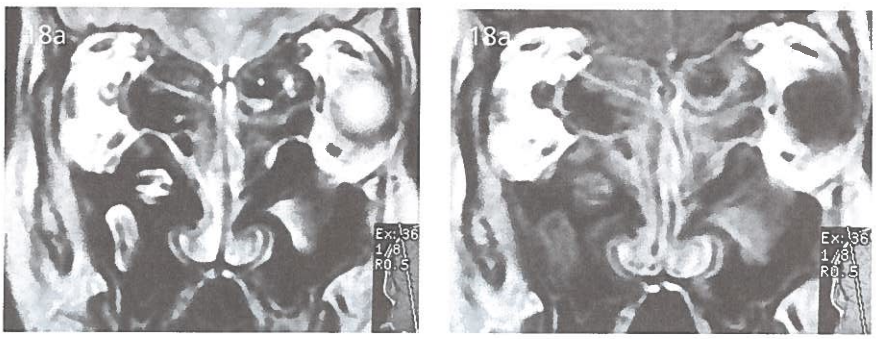


Figura 18
Cortes coronales de RM en secuencia de T2 (a) y T1 después de inyección de contraste paramagnético (b). En el primero se ve ausencia de señal en la mayor parte de los senos y pequeños focos de hiperseñal en el centro de algunos y en la mucosa de los cornetes. En la otra imagen se ven las zonas con hiperseñal igual pero menos intensa, y captaciones de contraste en la mucosa de alguno de los senos.

tología sinusal en pacientes a los que se está estudiando por clínica neurológica, las imágenes se deben analizar teniendo en cuenta que la señal de los tejidos está relacionada con el contenido en agua, proteínas, calcio y otras sustancias y con la diferente proporción en que están presentes. Estos hechos explican que las secreciones nasosinusales normales, que contienen predominantemente agua, se vean con baja intensidad en T1 y con alta intensidad en T2 (figura 17). Cuando las secreciones están crónicamente retenidas, se produce un aumento en la concentración de proteínas, disminuye la cantidad de agua libre y aumenta la viscosidad. Las secreciones en los senos van cambiando de muy acuosa a serosa y a moco espeso; se van desecando y llegan a ser como un tapón mucoso cuando la concentración de proteínas es de un 35%. Al aumentar la concentración de proteínas, la intensidad de señal en la secuencia en T2 va disminuyendo progresivamente, aunque visualmente se nota poco, hasta que alcanza aproximadamente el 35% de proteínas en que se produce una ausencia de señal. La intensidad de la señal en T1 va aumentando hasta que la concentración de proteínas alcanza el 25%; a partir de este momento vuelve a disminuir la señal, y entre el 35 y el 40% de concentración también se produce una ausencia de señal, como en la secuencia ponderada en T2. Cuando se produce una situación de este tipo en los senos paranasales, en que están llenos de un contenido mucoso con una concentración proteica alta, se origina una imagen de ausencia de señal en las secuencias de T1 y T2. La RM puede llegar a mostrar la apariencia de unos senos normalmente aireados. Este hecho conduce a subestimar la presencia de secreciones desecadas y, por tanto, la severidad de la afectación sinusal[34] (figura 18). La TC en cambio puede distinguir los

Figura 19
Corte coronal de TC del mismo paciente de la figura 18, el mismo día, prácticamente igual que los cortes de RM. Se ve que existe una ocupación completa de todos los senos paranasales. Las zonas sin señal en la RM (imagen negra) se ve que son muy hiperdensas; o sea, moco muy desecado. Las zonas más oscuras corresponden a mucosa edematosa o a moco menos desecado.

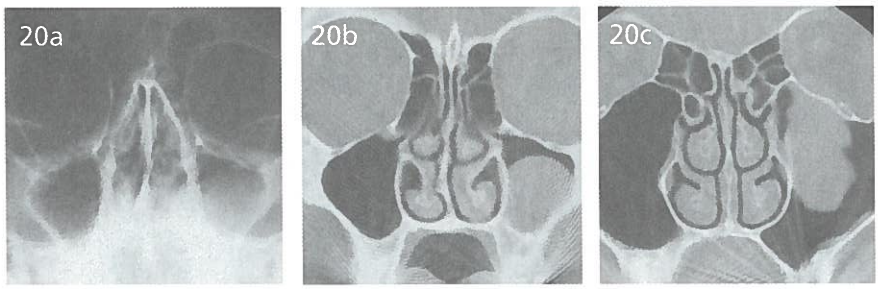


Figura 20
Radiografía convencional en proyección de Water (a), donde se ve una imagen compatible con un quiste de retención en la base del seno maxilar izquierdo; en (b) se ve la misma imagen, del mismo paciente, en un corte coronal de TC. En (c), corte coronal de TC, se ve un pólipo de la pared superior del seno maxilar izquierdo; la imagen es de características similares a las del quiste de retención.

senos aireados de los que contienen una secreción crónicamente obstruida, ya que estas secreciones son densas, reflejando su alta concentración de proteínas, mientras que el aire es negro (figura 19). En la TC se ven además los cambios óseos crónicos y se pueden diferenciar calcificaciones de la hiperdensidad de los mocos con alta concentración de proteínas. Por tanto, para el estudio de pacientes con enfermedad inflamatoria crónica, la técnica de elección inicial es la TC y no la RM.[36-39]

QUISTES Y PÓLIPOS

Se puede considerar que estas entidades son la complicación más frecuente y más leve de la rinosinusitis. El quiste de retención es el más común y se produce por obstrucción de una glándula mucinosa submucosa. Se encuentra frecuentemente de forma incidental en estudios radiológicos de los senos paranasales y no suele tener relación con ninguna clínica. Pueden localizarse en cualquier pared y en cualquier seno, pero son más frecuentes en la base del seno maxilar. La pared del quiste es el epitelio del ductus y la cápsula de la glándula en la que se desarrolla.[40]

Los pólipos, en cambio, son el resultado de una expansión de líquidos en la lámina propia, profunda, en el seno de la mucosa Schneideriana de las fosas nasales y senos paranasales. Estos pólipos pueden producirse por alergia, atopia, infección o alteración vasomotora. La sinusitis alérgica asociada a pólipos tiende a ser una enfermedad difusa y simétrica más que localizada. Los pólipos muy raramente llegan a alcanzar un tamaño grande; si lo hacen, pueden producir remodelación e incluso destrucción de las paredes sinusales.

Los pólipos intrasinusales y los quistes de retención no se pueden diferenciar por radiología (figura 20); este hecho no tiene ninguna importancia práctica. Además, estas dos lesiones generalmente son asintomáticas y constituyen un hallazgo radiográfico. Cuando el pólipo es grande, puede producir una falsa imagen de nivel líquido en algunos cortes, pero la imagen de un nivel hidroaéreo siempre es plana y cambia con la posición de la cabeza.

Un pólipo del seno maxilar puede crecer y expandirse a través del ostium, presentándose como un pólipo nasal. A este tipo de pólipo se le denomina

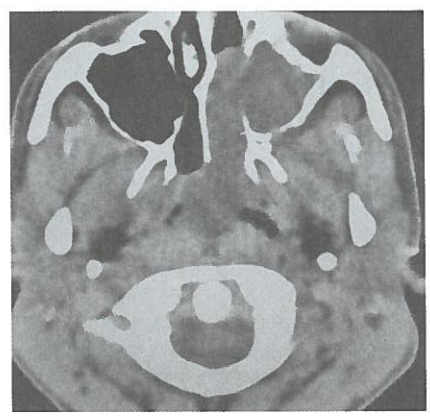


Figura 21
Imagen en corte axial de TC de un pólipo antrocoanal, donde se ve que llega desde el seno maxilar hasta el cavum.

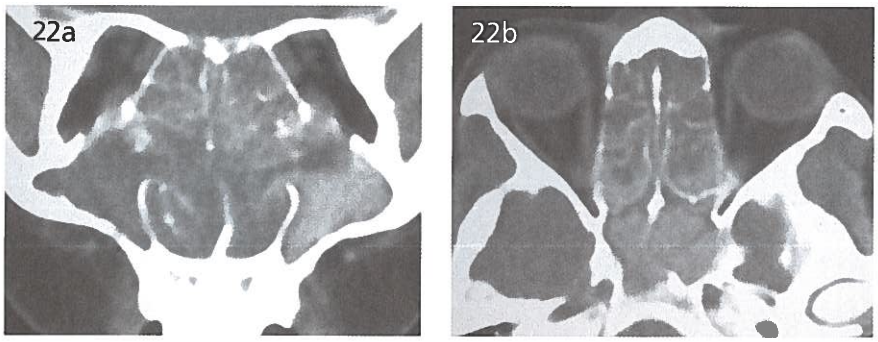


Figura 22
Ocupación completa de senos paranasales y fosas nasales. Los pólipos muestran una imagen hipodensa y entre ellos se ven zonas hiperdensas que corresponden a moco retenido.

antrocoanal, y representa entre el 4 y el 6% de todos los pólipos nasales. La mayoría son unilaterales y muchos se diagnostican en adolescentes y adultos jóvenes (figura 21). Muestran una ocupación total del seno maxilar con un ensanchamiento de la zona infundibular y una expansión variable del pólipo al meato medio. Si crece, puede ocupar toda la fosa nasal y llegar a la coana y al cavum. En la TC los pólipos nasales más recientes tienden a tener una densidad mucoide, el moco retenido entre ellos, al cronificarse, va aumentando su densidad (figura 22). En la RM, como contienen mucha agua, muestran una señal de baja a intermedia en T1 e hiperseñal en T2. Cuando hay múltiples pólipos, las secreciones atrapadas entre ellos tienen una intensidad variable en T1 y T2. Esta apariencia de la imagen, con señal heterogénea, ayuda a distinguir las masas polipoideas de los tumores, que tienden a presentar una intensidad de señal más homogénea.[34,38,39]

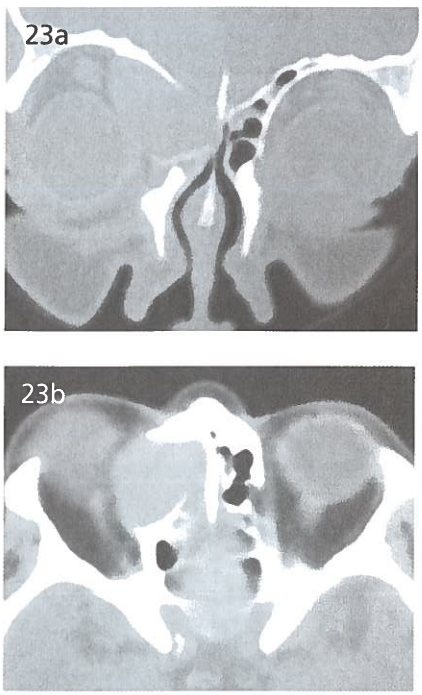


Figura 23
Paciente con abombamiento en ángulo superointerno de la órbita, de larga evolución y de progresión lenta. Cortes de TC, coronal (a) y axial (b), en los que se aprecia una lesión que abomba hacia la órbita y adelgaza las paredes superior y lateral, que no se ven casi, ya que están muy adelgazadas. La imagen es sugestiva de ser un mucocele etmoidal.

MUCOCELES

El mucocele es la lesión expansiva más común en los senos paranasales. Se define como una colección de secreciones mucosas rodeadas por epitelio respiratorio mucosecretor. El mucocele se origina por la obstrucción del ostium de un seno y el depósito de moco en su interior. Su pared es la mucosa del seno. El seno está completamente ocupado, sin aire, y sus paredes óseas están expandidas y remodeladas por el crecimiento. La presencia de expansión de las paredes sinusales es imprescindible para poder hacer el diagnóstico (figura 23), si no existe, se trata de un seno completamente ocupado, no un mucocele. Al ir aumentando la expansión de la pared, sucede que la reparación perióstica no es capaz de mantener su osificación y las paredes dejan de apreciarse en la radiología. Los mucoceles son más frecuentes en los senos frontales y celdas etmoidales y sólo entre el 5 y el 10% son maxilares y esfenoidales.[41] En general, es una lesión que sólo produce síntomas al crecer, por el efecto de masa que ejerce sobre las estructuras orbitarias, las fosas nasales o en la mejilla en los maxilares. En raras ocasiones se pueden infectar, en cuyo caso producen dolor y signos inflamatorios. En esta situación, no existen signos radiológicos específicos que permitan diagnosticar la existencia de un mucopiocele de forma fehaciente.

Ante la sospecha de una lesión de este tipo, se deberá estudiar al paciente con una TC que permite valorar las paredes de los senos paranasales y la posible extensión intracraneal asintomática en las localizaciones frontoetmoidales. También ayuda a decidir la vía quirúrgica cuando se confirma la existencia de la lesión. En la TC se ve un seno paranasal lleno de un tejido homogéneo de densidad mucosa. Si se trata de un proceso de larga evolución, puede condensarse el moco y aumentar su densidad hasta ser parecida a la de los músculos. Las paredes se ven remodeladas, de grosor normal o adelgazadas o incluso parcialmente erosionadas. En muchos casos, la RM ayuda a determinar mejor la extensión de la lesión y sus relaciones con las estructuras orbitarias e intracraneales. En la RM la intensidad de señal del contenido mucoso está determinada por el contenido proteico de las secreciones atrapadas (figura 24). Si se hacen secuencias con inyección de contraste paramagnético, la mucosa se tiñe como una línea uniforme que rodea las secreciones que no varían. La captación del contraste con otras características ayuda a diferenciar el mucocele de posibles tumores.[42]

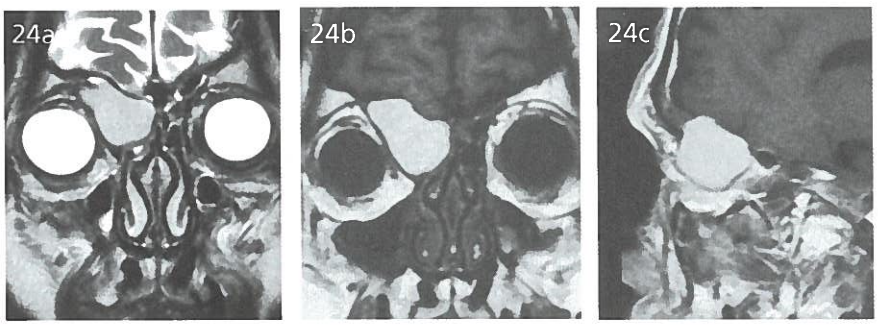


Figura 24
Imágenes de RM en secuencia de T2 (a) (es el mismo paciente que en la figura 23), donde se ve que el contenido del mucocele es hiperintenso. También en la secuencia en T1 el contenido del mucocele es hiperintenso, lo que indica que la retención es crónica, corte coronal (b) y sagital (c).

Los mucoceles etmoidales son más frecuentes en las celdas anteriores, posiblemente porque sus ostiums son los menores de todos los senos. Erosionan la lámina papirácea y dependiendo de su tamaño y extensión producen distorsión orbitaria y/o intracraneal. Los esfenoidales, por su relación con el nervio óptico, pueden comprimirlo y producir alteraciones en la visión. Por este mismo hecho son los que más complicaciones arrojan. Se expanden hacia celdas etmoidales posteriores y apex orbitario.

En casos de fracturas faciales previas se han descrito mucoceles múltiples. La cirugía por vía de Caldwell-Luc del seno maxilar puede producir tabiques en el mismo. Posteriormente, por fibrosis y sinequias, se puede desarrollar una cavidad y formarse un mucocele en el seno operado.

Cuando existe una lesión que produce ocupación total del seno maxilar y expansión de sus paredes, se debe analizar con mucho cuidado el interior del seno maxilar, ya que, si se ve una doble pared ósea, sobre todo en su zona más anterior o posterior, la lesión que produce la alteración en el seno es un quiste odontogénico gigante (figura 25).

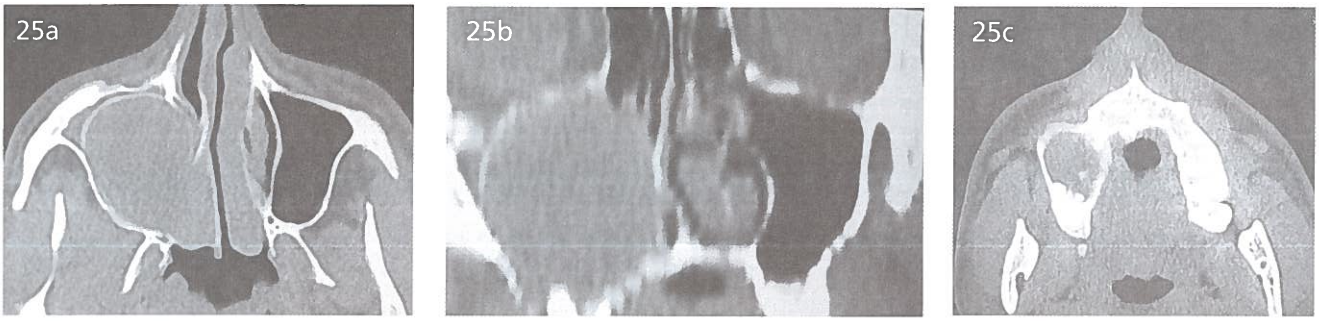


Figura 25
En (a) se aprecia una ocupación completa del seno maxilar con insuflación de la pared medial y una pared fina en su interior; en una reconstrucción en el plano coronal (b) se confirma la pared fina intrasinusal. En (c), que es un corte que pasa por la arcada dentaria, se ve que la lesión se origina alrededor de una raíz dentaria. Se trata de un quiste perirradicular que crece hacia el seno maxilar y lo ocupa por completo.

COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN DE LOS SENOS PARANASALES

Aunque estas complicaciones son menos frecuentes desde la aparición de los antibióticos, todavía existen. La proximidad de los senos con la órbita y la cavidad craneal facilita que las infecciones agudas de senos puedan extenderse a estas zonas. La órbita está prácticamente rodeada por los senos paranasales y la sinusitis es una de las principales causas de infección orbitaria. Casi dos tercios de estas infecciones presentan este origen. La sinusitis bacteriana aguda etmoidal es más fácil que se extienda a las órbitas que al interior del cráneo. La lámina papirácea, que es muy fina, y sobre todo la ausencia de válvulas en las venas etmoidales permite esta difusión. Las sinusitis frontales son las que más se extienden intracranealmente; las esfenoidales y etmoidales les siguen en frecuencia. Aunque es excepcional, la sinusitis esfenoidal (figura 26) puede producir una afección del nervio óptico; por este motivo, cuando existe una neuritis óptica aislada junto a una cefalea atípica, se debe estudiar el paciente con TC o RM de forma urgente.[43] Ante un seno esfenoidal ocupado en el contexto de una agudeza visual disminuida, no se debe pensar que sea una coincidencia y se deberá tratar agresivamente.[44]

Estas complicaciones pueden producirse a cualquier edad, pero son mucho más frecuentes en los niños en los que también es mayor la severidad de la

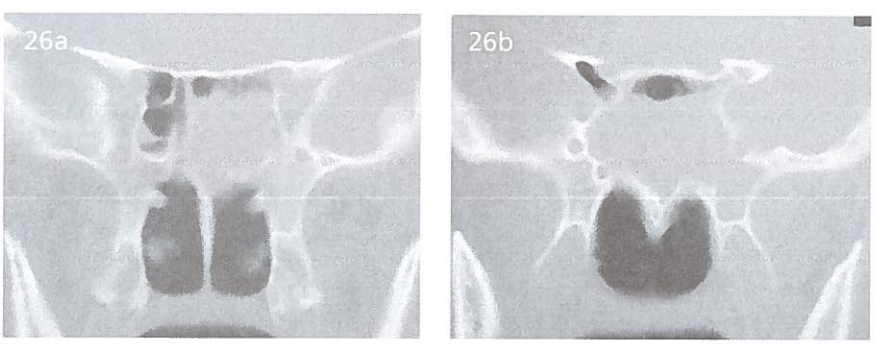


Figura 26
Paciente con cefalea profunda importante y que nota que traga secreciones. Se comprueba que las secreciones son de origen esfenoidal y purulento. Ocupación de seno esfenoidal izquierdo que es el mayor, con un nivel líquido, que puede indicar proceso inflamatorio / infeccioso agudo (a) y (b).

complicación.[45] Se puede emplear una clasificación de las complicaciones orbitarias basadas en la anatomía:

a) Edema preseptal o periorbitario. Es un edema inflamatorio que no se extiende más allá del septum orbitario. El edema o inflamación afecta a los párpados, no está afectada la movilidad ocular, no hay alteración de la visión ni quemosis (figura 27).

b) El absceso subperióstico. Representa una colección de pus entre el periostio de la órbita y el hueso de la pared. Hay un desplazamiento del contenido orbitario dependiendo de la zona donde se forma la colección. Puede estar alterada la movilidad y en ocasiones más infrecuentes la agudeza visual (figura 28).

c) La celulitis orbitaria. Consiste en un edema e inflamación del contenido orbitario sin formación de un absceso. Hay proptosis, oftalmoplejia y quemosis en distintos grados, dependiendo de la extensión de la afectación (figura 29).

d) El absceso orbitario. Es una colección de pus en el tejido orbitario. Puede estar en cualquier localización y puede desarrollarse por la extensión de un absceso subperióstico o por la progresión de una celulitis orbitaria. Es frecuente que exista proptosis, limitación de la movilidad y alteración de la agudeza visual.

e) Trombosis del seno cavernoso. Es muy rara, puede producirse por extensión de un proceso infeccioso en las celdas etmoidales posteriores o en el seno esfenoidal. El mecanismo puede ser por extensión directa o por tromboflebitis retrógrada a través de las venas oftálmicas. La clínica es grave y puede ser compleja y muy variada dependiendo de distintos factores.

Con gran diferencia, las complicaciones más frecuentes son el edema o celulitis preseptal y el absceso subperióstico. La inflamación orbitaria puede producir una pérdida de visión temporal o permanente. En los casos de celulitis periorbitaria o preseptal, no es necesario un estudio radiológico, salvo

Figura 27
Engrosamiento de los tejidos del párpado superior, posiblemente edema.

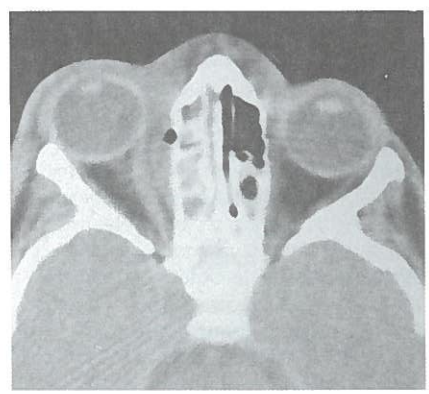


Figura 28
Absceso subperióstico, extracónico, derecho con una pequeña burbuja de gas (no es posible diferenciar si el gas es por un germen anaerobio o por paso de aire desde celdas etmoidales) asociado a ocupación de las celdas etmoidales adyacentes.

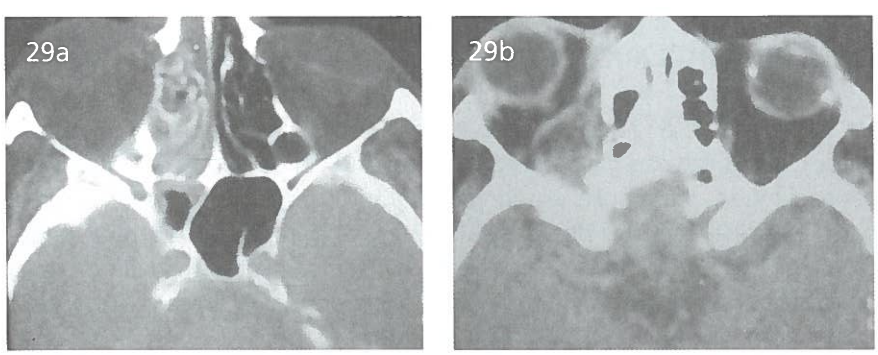


Figura 29
Paciente con signos de sinusitis que inició dolor orbitario y movilidad ocular dolorosa y disminuida. Ocupación de celdas etmoidales derechas y engrosamiento mucoso esfenoidal (a). Infiltración mal delimitada del ápex orbitario (b).

que la sintomatología no mejore o progrese a pesar de un correcto tratamiento durante las primeras 24-48 horas. La TC es la técnica de elección; permite diferenciar los diversos tipos de complicaciones señalados, sobre todo el absceso subperióstico del absceso órbitario.[46] Cuando se sospecha que hay una complicación o extensión intracraneal (absceso epidural, empiema subdural, absceso cerebral, meningitis o trombosis venosas o de los senos venosos) es mejor efectuar el estudio con RM,[47,48] aunque la TC también proporciona una información importante si hay afectación ósea (figura 30), incluso en el resto de las complicaciones. En ocasiones, es útil un estudio TC de control en un plazo corto de tiempo, si a pesar de efectuar un tratamiento correcto no se produce la mejoría esperada.

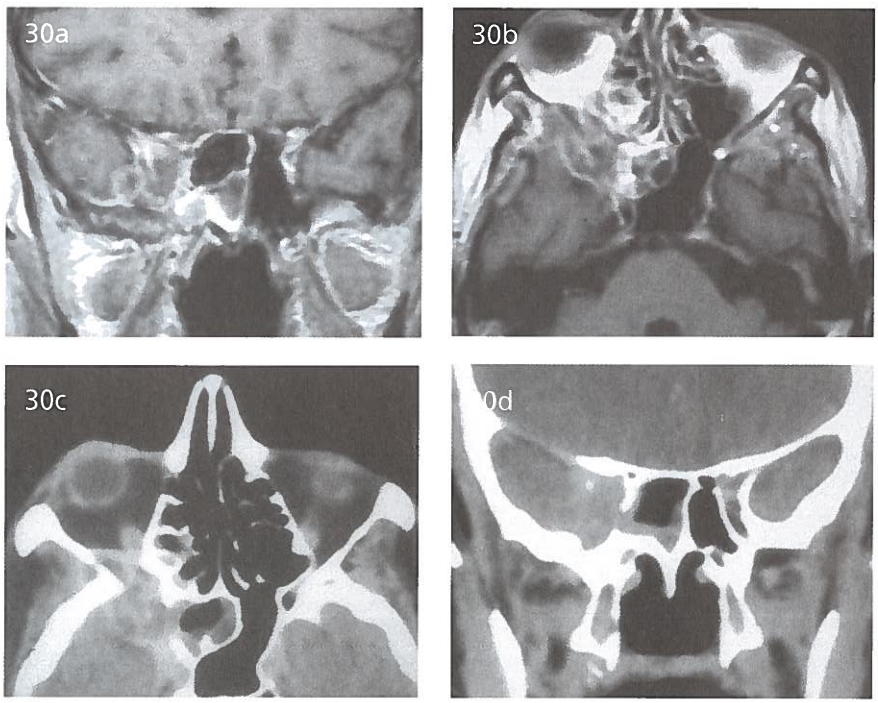


Figura 30
Imágenes de RM en secuencia de T1 tras la inyección de contraste paramagnético, corte coronal (a) y axial (b), en las que se aprecia una lesión que se extiende del seno esfenoidal y celdas etmoidales posteriores al ápex orbitario y seno cavernoso derechos. Se trataba de un paciente inmunodeprimido con una infección por *Aspergilus fumigatus*. En (c) y (d) se muestra un corte axial y coronal de TC tras la inyección de contraste yodado en el que se observa una imagen similar a la de las imágenes con RM, aunque se aprecia mejor la destrucción ósea.

CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN LA SINUSITIS MICÓTICA

No hay consenso en la clasificación de las sinusitis por hongos ni en los criterios clínicos para su diagnóstico. De Shazo RD et al.,[49] basados en su experiencia y en una amplia revisión bibliográfica, proponen criterios clínicos para las formas mayores de sinusitis no invasiva por hongos: sinusitis fúngica alérgica y micetoma sinusal (figura 31). También proponen una nueva clasificación de las sinusitis fúngicas invasivas: sinusitis fúngica invasiva granulomatosa, sinusitis fúngica invasiva crónica y sinusitis fúngica invasiva

fulminante aguda. Los criterios que proponen para el diagnóstico de estas entidades son: engrosamiento mucoso o niveles hidroaéreos compatibles con sinusitis en la radiología y evidencia histopatológica de hifas en la mucosa del seno, submucosa, vasos o hueso.

Además, puede apreciarse necrosis ósea por expansión a través de las paredes de los pólipos que crecen, como sucede en la sinusitis fúngica alérgica, o por infarto óseo en la sinusitis fúngica invasiva, aunque inicialmente sólo exista engrosamiento inespecífico de tejidos blandos (figura 32). La extensión a las estructuras adyacentes puede producirse en las dos formas y puede confundirse con otras patologías. El aspergilus es el germen patógeno en más del 80% de los casos de sinusitis micótica.

Las sinusitis micóticas tienen una apariencia muy variable. En un estadio inicial puede verse una mucosa inflamada inespecífica, lo más frecuente maxilar o etmoidal. Las paredes pueden estar engrosadas y esclerosas, remodeladas o erosionadas. Lo más frecuente es encontrar una combinación de estos cambios óseos. Las calcificaciones en el material fúngico pueden producirse en las formas invasivas y en las no invasivas y se ven bien como zonas hiperdensas en la TC (figura 31). También se ven, aunque mucho menos evidentes, sobre todo las pequeñas, en la RM.[50,51] En el 50% de las sinusitis micóticas se ven calcificaciones, y su localización es central en el 95% de los pacientes. Las más frecuentes son en forma de punteado fino. En las sinusitis no micóticas sólo se ven calcificaciones en el 3% de los casos, además son periféricas y redondeadas o en cáscara de huevo.[52]

Si en un seno maxilar con ocupación completa y síntomas de sinusitis se constata que hay una extensión hacia la mejilla, se puede sospechar una sinusitis fúngica o una infección agresiva, ya que las infecciones bacterianas excepcionalmente se extienden a los tejidos blandos de la cara.

En pacientes con trasplante de médula ósea puede aparecer la enfermedad aguda del injerto contra el huésped, que cada vez es más frecuente. Cuando estos pacientes tienen fiebre, el estudio radiológico de los senos paranasales es parte de su valoración. Debido a que esta enfermedad altera las superficies epiteliales y los senos paranasales las tienen, se pueden producir anomalías con frecuencia. En el contexto de una clínica sospechosa, el hallazgo en la radiología de un nivel hidroaéreo, una opacificación sinusal o un engrosamiento mucoperióstico de al menos 6 mm permite un diagnóstico aceptable de sinusitis.[53] Aproximadamente un 30% de los pacientes con trasplantes halogénicos de médula ósea tienen evidencia clínica o radiológica de sinusitis.[54] De todas formas, la imagen radiológica es inespecífica tanto en el caso de sinusitis como en el de enfermedad aguda del injerto contra el huésped, y es igual que en cualquier otro paciente con sinusitis aguda.

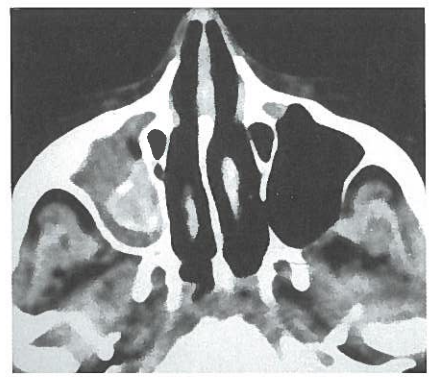


Figura 31
Ocupación completa del seno maxilar derecho con un "masa" central calcificada de forma puntiforme irregular; es una imagen muy sugestiva de micetoma, como era este caso.

Figura 32
Engrosamiento de partes blandas de las alas nasales (a), parte anteroinferior del tabique nasal (b) y mucosa de la parte anterior del cornete inferior; las imágenes son inespecíficas. Infección por fusarium en un niño inmunodeprimido por tratamiento de una leucemia aguda.

GRANULOMA DESTRUCTIVO DE LA LÍNEA MEDIA

Este término es usado de forma bastante confusa en un grupo diverso de procesos que se presentan con una ulceración progresiva, inexorable, que conduce a una necrosis de la porción media de la cara. Aunque el proceso sea reconocido y tratado con radioterapia, y en algunos casos con quimioterapia, se produce la muerte en un plazo corto. Por destrucción local, en unos casos, o por linfoma diseminado en otros muchos.

Para referirse a estas lesiones se han utilizado múltiples términos como síndrome de Stewart, granuloma letal de la línea media, granuloma idiopático de la línea media, granuloma no cicatricial de línea media, enfermedad destructiva idiopática de línea media, reticulosis polimorfa, granulomatosis linfomatosa, y otros. La clasificación histopatológica de las lesiones destructivas de la línea media de la cara se ha sometido a revisiones diversas en las dos últimas décadas. Los avances en genética molecular e inmunocitoquímica del fenotipo han revelado que la mayoría de las mismas son o bien una forma de linfoma no-Hodgkin que se origina en las vías nasosinusales, o bien granulomatosis de Wegener.

Se considera que existe una granulomatosis de Wegener cuando hay granulomas no caseificantes de células gigantes multinucleadas y vasculitis necrotizante.

Se clasifica una lesión como linfoma no-Hodgkin de células T cuando es positivo para los marcadores inmunohistoquímicos CD45 y CD45RO y negativo para CD20.

La imagen de este tipo de lesiones es inespecífica; en el estadio inicial hay engrosamiento mucoso sugestivo de inflamación crónica rinosinusal. La destrucción y erosión ósea que aparece con la progresión es la marca de estas lesiones agresivas, pero también es inespecífica (figura 33). La destrucción se ve primero en el septum nasal y, ocasionalmente, se extiende a los senos

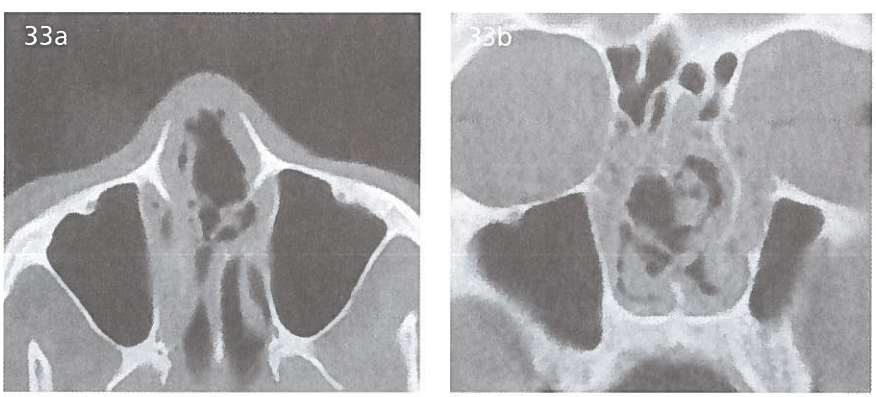


Figura 33
Paciente con un granuloma de Wegener. Se aprecia una destrucción de la parte cartilaginosa del tabique nasal y engrosamiento mucoso en las zonas adyacentes: (a) corte axial y (b) corte coronal de TC.

paranasales, más frecuentemente a la pared medial del seno maxilar y tabiques etmoidales.[55] En fases muy avanzadas de la enfermedad pueden verse destrucciones del paladar duro, con fístulas rinosinusales-orales o destrucción nasal completa. Esta última alteración es más específica de lesiones nasales angioinvasivas como el linfoma y la granulomatosis de Wegener, aunque puede verse en infecciones por hongos. Por último, en fases muy avanzadas las lesiones pueden extenderse a todas las zonas y estructuras adyacentes a las fosas nasales y senos paranasales.

TUMORES DE FOSAS NASALES Y SENOS PARANASALES. GENERALIDADES ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON LA PATOLOGÍA INFLAMATORIA

En la región rinosinusal pueden originarse una gran variedad de tumores derivados del los múltiples tejidos que la constituyen. Así, pueden encontrarse tumores epiteliales y mesenquimales. Los epiteliales se originan en la mucosa que tapiza todas las cavidades (papilomas, carcinomas escamosos, adenocarcinomas), en el tejido de las glándulas salivares menores (incluye la totalidad de los tumores benignos y malignos de estas glándulas), en el tejido neuroendocrino (carcinoma neuroendocrino nasosinusal) o en la mucosa olfatoria (neuroblastoma). Cada uno de los tejidos mesenquimales de esta zona puede ser el origen de tumores benignos y malignos (hueso, cartílago, músculos, vasos, nervios, etc.).

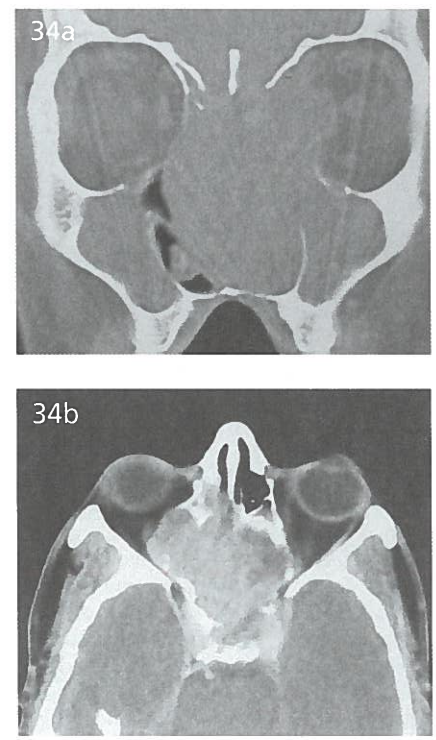


Figura 34
Examen TC coronal de senos paranasales en un paciente con un carcinoma escamoso rinosinusal extenso; se ven destrucciones del tabique nasal, paredes y techos de celdas etmoidales bilaterales, seno maxilar izquierdo y lámina papirácea izquierda (a). En la imagen (b) que corresponde a un corte axial de otro paciente se aprecia un tumor etmoidal derecho, que capta contraste yodado, que destruye la parte posterior de la lámina papirácea derecha, tabiques de celdas etmoidales bilaterales y pared anterior del seno esfenoidal.

Los tumores de esta región son raros sobre todo si se compara con la gran frecuencia de la enfermedad inflamatoria de la misma. Los carcinomas son, con gran diferencia, los más frecuentes; representan aproximadamente el 3% de todos los tumores malignos que se originan en la cabeza y cuello. El resto de tumores son todavía menos frecuentes. A pesar de su baja incidencia, los tumores malignos nasosinusales son un grupo de lesiones clínicamente significativas con un pronóstico malo y grave, ya que la mayoría se diagnostican en estadio avanzado y, además, la compleja anatomía de la zona limita la resección quirúrgica amplia.[56]

Es importante conocer de forma muy exacta la extensión de los tumores, ya que, dependiendo de su localización y amplitud, podrán ser tratados con cirugía o no. La delimitación exacta del tumor también permite hacer una definición más precisa de los campos de radiación. El avance actual de la radiología nos permite efectuar un estudio de extensión muy exacto.[57] Podemos ser muy precisos al delimitar si la extensión tumoral alcanza el suelo de las fosas craneales anterior o media, la fosa pterigopalatina, las órbitas y el paladar duro. En muchas ocasiones, se puede demostrar la infiltración nerviosa hacia el interior del cráneo. La TC permite valorar si hay alteración ósea producida por el tumor y el tipo de la misma. El tipo de alteración ósea en la periferia del tumor refleja en gran parte la agresividad

del mismo. Los tumores de crecimiento rápido invaden el hueso marginal, producen una destrucción irregular y ausencia de visualización al infiltrarlo (figura 34). Los tumores de crecimiento lento remodelan el margen óseo, lo que refleja una erosión por presión y una desosificación del hueso marginal adyacente. La lentitud del proceso permite que el periostio externo reconstruya el hueso.

De todas formas, hay que señalar que no existe siempre una correlación estricta entre el tipo de respuesta ósea y la agresividad biológica de los tumores. En ocasiones, hay una respuesta ósea mixta, combinación de reacción destructiva y remodelado óseo. Su apariencia es la de zonas de hueso engrosado y escleroso con algunas de destrucción del mismo. Este tipo de reacción generalmente indica la presencia de un proceso crónico recurrente y se suele encontrar en casos de infecciones crónicas agresivas como las fúngicas más que en tumores.

La RM en secuencia de spin-eco en T2 permite diferenciar la señal del tejido tumoral de la de la mucosa y de las sustancias retenidas, por obstrucción del drenaje de los senos. Por eso, es la técnica más eficaz para delimitar con exactitud la extensión tumoral (figura 35). La señal de una lesión puede sugerir si una masa es de composición mucoide, acuosa o si es celular, pero no sirve para hacer el diagnóstico histológico o para distinguir de forma fehaciente una lesión benigna de una maligna.

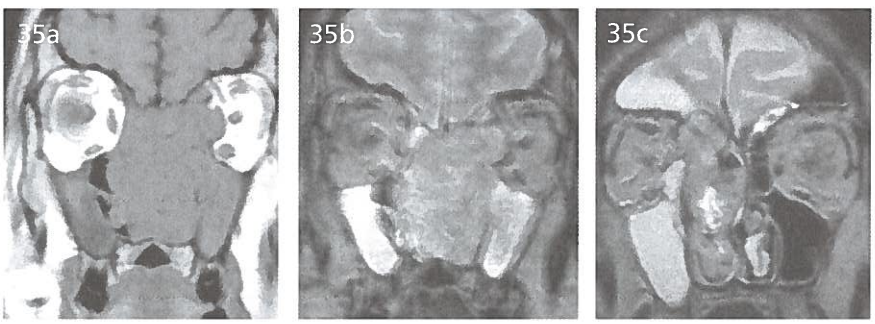


Figura 35
En (a) se ve un corte coronal de RM en secuencia de SE potenciada en T1 y se aprecia una lesión que ocupa todas las fosas nasales, celdas etmoidales bilaterales, todo el seno maxilar izquierdo e invade a través de la lámina papirácea la órbita izquierda, y hay una ocupación parcial del seno maxilar derecho. En (b) se muestra un corte en el mismo nivel, pero en secuencia de SE potenciada en T2; se observa con claridad que en el seno maxilar derecho la ocupación tiene una señal brillante (hiperseñal), lo que indica que es mucosa y/o mucosidad edematosa y retenida. En el seno maxilar izquierdo también se ve que una parte de la ocupación es de estas características. Por tanto, no todo es tumor. En (c) se muestra un corte coronal de otro paciente con un tumor con señal heterogénea, con zonas que brillan en su interior que corresponden a necrosis. Este corte en secuencia de T2 permite decir que el tumor sólo se extiende a celdas etmoidales y parte de la fosa nasal derecha, mientras que el seno frontal y el maxilar están ocupados completamente por mucosidad retenida y mucosa edematosa. El tumor era un melanoma.

Generalmente, los tumores son lesiones con gran celularidad, y por tanto con poca agua intercelular e intracelular. Por este motivo, la mayoría tiene una intensidad de señal intermedia, en la imagen de spin-eco ponderada en T2.[58,59] Los tumores nasosinusales es raro que muestren una hiperseñal en secuencia de T2, como puede verse en tumores benignos o de bajo grado de glándula salivar menor, schwanomas, lesiones hemangiomatosas raras y tumores polipoides, como el papiloma invertido.

Cuando existe un tumor del tipo de los señalados es más difícil demostrar su extensión exacta. Si se quiere estudiar el crecimiento intracraneal de un tumor, se debe utilizar una secuencia de SE potenciada en T1 con contraste paramagnético, aunque primero se debe obtener un estudio sin contraste,

para poder comprobar bien si hay captación y delimitarla mejor (figura 36).[59] El grado de captación o teñido de un tumor por el contraste se produce por un mecanismo similar en la TC y la RM y no refleja con exactitud el grado de vascularización de la lesión. La RM tiene la ventaja de que los vasos tumorales de mediano y gran calibre se ven como imágenes de falta de señal en el seno de la lesión (figura 37).

Los tumores pequeños con frecuencia son difíciles de detectar clínica y radiológicamente, sobre todo cuando no producen todavía alteraciones óseas. Los carcinomas escamosos se suelen asociar a destrucción ósea agresiva con restos de los tabiques en el interior del tumor en ocasiones. Las metástasis y los linfomas también causan una destrucción similar. La mayoría de los papilomas invertidos, pólipos, mucoceles y tumores más raros como los de glándulas salivares menores, la mayoría de los linfomas, plasmocitomas extramedulares, schwanomas, neuroblastomas olfatorios y algún otro, tienden inicialmente a remodelar el hueso más que a destruirlo. Las calcificaciones tumorales en esta localización son raras. Generalmente pequeñas calcificaciones en una masa se asocian más a un proceso inflamatorio crónico. También se ven calcificaciones en neuroblastomas olfatorios, condromas, condrosarcomas, osteoblastomas y osteocondromas (figura 38). Cuando se ven calcificaciones difusas en una lesión de márgenes infiltrantes se debe pensar en un sarcoma más que en un carcinoma. Si lo que se ve es una masa unilateral polipoidea con calcificaciones, lo más frecuente es un neuroblastoma olfatorio o un papiloma invertido. Un tumor del septo con calcificaciones, lo más frecuente es que se trate de un tumor de origen condral.[60]

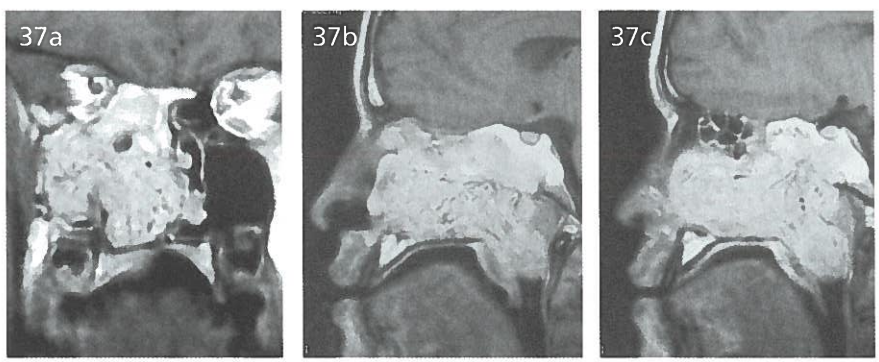


Figura 37
Corte coronal (a) y dos cortes sagitales (b) en secuencia de SE potenciada en T1, después de la inyección de contraste paramagnético en un paciente con un tumor que ocupa el seno esfenoidal, fosa pterigopalatina, parte posterior de celdas etmoidales y fosa nasal derecha. Se observa que hay un teñido o captación uniforme del contraste, importante, de todo el tumor y en el interior de éste hay unas imágenes lineales y otras puntiformes negras. Son zonas de ausencia de señal por un flujo aumentado y corresponde a la imagen de vasos, fundamentalmente arterias de flujo elevado. La edad del paciente y la localización hacen pensar que se trate de un angiofibroma juvenil, pero la gran cantidad de vasos en el interior del tumor que se ve en la RM permite reafirmar este diagnóstico.

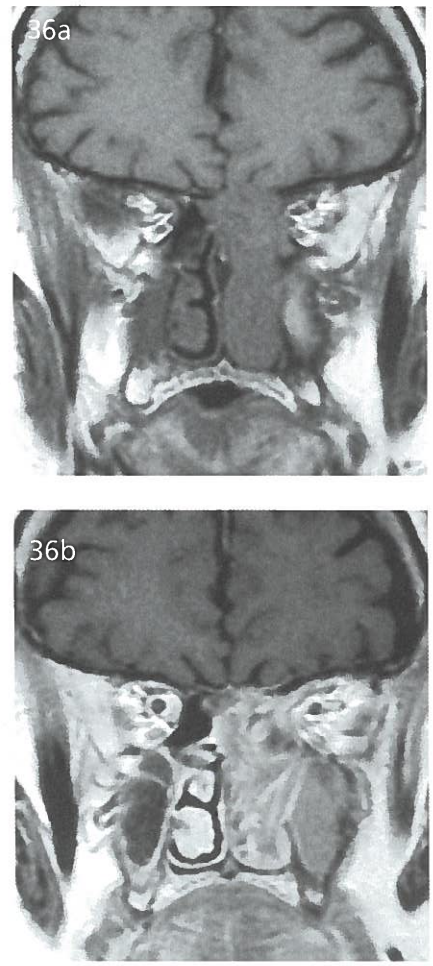


Figura 36
Imagen de corte coronal en secuencia de SE potenciada en T1 de un paciente con un carcinoma de fosa nasal y etmoides izquierdo que parece que destruye el techo etmoidal e invade la fosa craneal anterior (a). En (b) se observa el mismo corte después de la inyección de contraste paramagnético y se aprecia que, efectivamente, hay un pequeño nódulo que crece hacia el interior del cráneo y una captación lineal de la meninge adyacente, que corresponde a una infiltración de la misma.

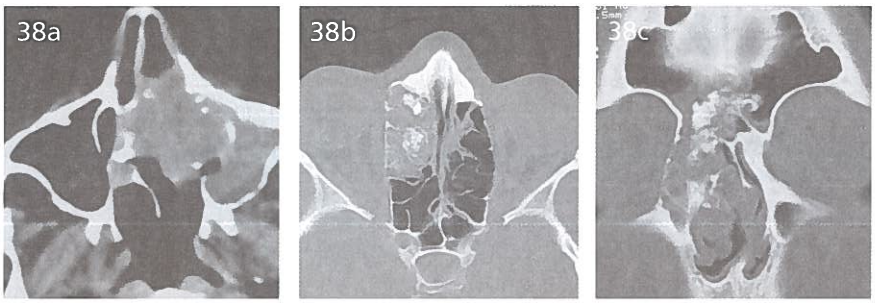


Figura 38
Corte axial (a) que pasa por las fosas nasales; en la izquierda se aprecia una masa tumoral que desplaza la pared medial del seno maxilar y tiene calcificaciones puntiformes en su interior: se trataba de un condrosarcoma. En (b) y (c) se ve un corte axial y uno coronal de un paciente con una lesión en el interior de celdas etmoidales anteriores y seno frontal con calcificaciones amorfas y restos de las paredes sinusales: se trataba de un estesioneuroblastoma.

De todas formas, con la radiología no es posible hacer un diagnóstico patológico de los tumores, y sólo muy raramente la imagen TC y RM muestran imágenes específicamente patognomónicas. Pero prácticamente siempre es posible proporcionar una delimitación exacta de la extensión tumoral y demostrar la alteración de los puntos anatómicos críticos que pueden influir en el pronóstico y el tratamiento.[61]

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

En los pacientes con patología aguda creo que no es necesaria ninguna prueba radiológica de forma generalizada. Se puede hacer un estudio con radiología convencional o TC en casos puntuales y por motivos específicos. En ningún caso se deberán hacer controles radiológicos para valorar el resultado del tratamiento.

Si se producen complicaciones orbitarias, se deberá estudiar con una TC, y si existe sospecha clínica de complicación intracraneal de una sinusitis aguda se deberá estudiar con una RM.

En la patología sinusal crónica en ningún caso se debe practicar radiología convencional, ya que no proporciona información significativa y se radian los cristalinos de forma importante. Inicialmente, este tipo de patología se estudiará con una TC. En algún caso, la RM puede aportar información puntual complementaria.

Si se va a practicar cirugía, sobre todo endoscópica, se debe efectuar un TC con cortes axiales y coronales para valorar con exactitud la anatomía de la zona y la extensión de la alteración sinusal. Si sólo se hace un estudio de diagnóstico, no son necesarios los cortes axiales.

Cuando existe un tumor y se quiere valorar su extensión o diferenciarlo de patología inflamatoria, la exploración inicial será una RM. Cuando se tenga un diagnóstico por biopsia de tumor, y sobre todo si se va a efectuar un tratamiento quirúrgico, se debe hacer también un estudio con TC para valorar las estructuras óseas.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Burke TF, Guertler AT,Timmons JH.** Comparison of sinus X-rays with computed tomography scans in acute sinusitis. Acad Emerg Medicine 1994;1:235-9.
2. **Iinuma T, Hirota Y, Kase Y.** Radio-opacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. Rhinology 1994;32:134-6.
3. **Zeifer B.** Pediatric sinonasal imaging. Normal anatomy and inflammatory disease. Neuroimaging Clin North Am 2000;10:137-59.
4. **Aalokken TM, Hagtvedt T, Dalen I et al.** Conventional sinus radiography compared with CT in the diagnosis of acute sinusitis. Dentomaxillofac Radiol 2003;32:60-2.
5. **Osguthorpe JD, Hadley JA.** Rhinosinusitis. Current concepts in evaluation and management. Medical Clin North Am 1999;83:27-41.
6. **Zinreich SJ.** Rhinosinusitis: radiodiagnosis. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;117:S27-S34.
7. **Gwaltney Jr. JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK.** Computed tomographic study of the common cold. New Eng J Med 1994;330:25-30.
8. **Kennedy DW, Zinreich SJ, Rosenbaum AE et al.** Functional endoscopic sinus surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1985;111:576-82.
9. **Ohashi Y, Nakai Y.** Functional and morphologic pathology of chronic sinusitis mucous membrane. Acta Otolaryngol 1983;397(suppl 1):11-48.
10. **Abrahams JJ, Glassberg RM.** Dental disease: a frequently unrecognized cause of maxillary sinus abnormalities? AJR Am J Roentgenol 1996;166:1.219-23.
11. **Kennedy DW.** Surgical update. Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;103:884-6.
12. **García DP, Corbett ML, Eberly SM et al.** Radiographic imaging studies in pediatric chronic sinusitis. J. Allergy Clin Inmunol 1994;94:523-30.
13. **Bhattacharyya T, Piccirillo J, Wippold FJ.** Relationship between patient-based descriptions of sinusitis and paranasal sinus computed tomographic findings. Arch otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123: 1.189-92.
14. **Anzai Y, Yueh B.** Imaging evaluation of sinusitis: diagnostic performance and impact on health outcome. Neuroimag Clin North Am 2003;13:251-63.
15. **Newman LJ, Platts-Mills TAE, Phillips CD et al.** Chronic sinusitis. Relationship of Computed Tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. JAMA 1994;271:363-7.
16. **Phillips CD, Platts-Mills TAE.** Chronic sinusitis: relationship between CT findings and clinical history of asthma, allergy, eosinophilia, and infection. AJR Am J Roentgenol 1995;164:185-7.
17. **Naclerio RM, de Tineo ML, Baroody FM.** Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;123:193-6.
18. **Odita J, Akamaguna A, Ogisi F et al.** Pneumatization of the maxillary sinus in normal and asymptomatic children. Pediatr Radiol 1986;6:365-7.
19. **Towbin R, Bundar J.** The paranasal sinuses in childhood. Radiographics 1982;2:253-79.
20. **Glasier C, Mallory GJ, Steele R.** Significance of opacification of maxillary and ethmoid sinuses in infants. J Pediatr 1989;114:45-50.
21. **Kronemer KA, McAlister WH.** Sinusitis and its imaging in the pediatric population. Pediatr Radiol 1997;27:837-46.

22. **Ros SP, Herman BE, Azar-Kia B.** Acute sinusitis in children: is the Water's view sufficient? Pediatr Radiol 1995;25:306-7.
23. **Glasier C, Ascher D, Williams K.** Incidental paranasal sinus abnormalities on CT of children: clinical correlation. AJNR Am J Neuroradiol 1986;7:861-4.
24. **Ardran GM, Kemp FH.** The mechanism of changes in form of the cervical airway in infancy. Med Radiogr Photogr 1968;44:26-38.
25. **Chung CJ, Fordham LA, Mukherji SK.** The pediatric airway. A review of differential diagnosis by anatomy and pathology. Neuroimaging Clin North Am 2000;10:161-80.
26. **Robson CD, Hudgins PA.** Pediatric airway disease. En: Som PM and Curtin HD (editores). Head and neck imaging. St. Louis, Mosby. 2003:1.521-93.
27. **Mukherji SK.** Pharynx. En: Som PM and Curtin HD (editores). Head and neck imaging. St. Louis, Mosby. 2003:1.465-520.
28. **Dillon WP, Mills CM, Kjos B et al.** Magnetic resonance imaging of the nasopharynx. Radiology 1984;152:731-5.
29. **Hähnal S, Ertl-Wagner B, Tasman AJ et al.** Relative value of MR imaging as compared with CT in the diagnosis of inflammatory paranasal sinus disease. Radiology 1999;210:171-6.
30. **Zinreich SJ, Kennedy DW, Rosenbaum AE et al.** Paranasal sinuses: CT imaging requirements for endoscopic surgery. Radiology 1987;163:769-75.
31. **Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS.** Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal anormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. Laryngoscope 1991;101:56-64.
32. **Saunders NC, Birchall MA, Armstrong SJ et al.** Morphometry of paranasal sinus anatomy in chronic rhinosinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:656-8.
33. **Pruna X.** Morpho-functional evaluation of osteomeatal complex in chronic sinusitis by coronal CT. Eur Radiol 2003;13:1.461-8.
34. **Rak KM, Newell II JD, Yakes WF et al.** Paranasal sinuses on MR imaging of the brain: Significance of nucosal thickening. AJNR Am J Neuroradiol 1991;11:1.211-4.
35. **Som PM, Brandwein MS.** Inflammatory diseases. En: Som PM and Curtin HD (editores). Head and neck imaging. St. Louis, Mosby. 2003:193-259.
36. **Sonkens JW, Harnsberger HR, Blanch GM et al.** The impact of screening sinus CT on the planning of functional endoscopic sinus surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 1991;105:802-13.
37. **Som P, Dillon W, Fullerton G et al.** Chronically obstructed sinonasal secretions: observations on T1 and T2 shortening. Radiology 1989;172:515-20.
38. **Dillon W, Som P, Fullerton G.** Hypointense MR signal in chronically inspissated sinonasal secretions. Radiology 1990;174:73-8.
39. **Som P, Dillon W, Curtin H et al.** Hypointense paranasal sinus foci: differential diagnosis with imaging and relation to CT findings. Radiology 1990;176:777-81.
40. **Som P, Dillon W, Sze G et al.** Benign and malignant sinonasal lesions with intracraneal extensions: differentiation with MR imaging. Radiology 1989;172:763-6.
41. **Bhattacharyya N.** Do maxillary sinus retention cysts reflect obstructive sinus phenomena? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:1.369-71.
42. **Som P, Shugar J.** The CT classification of ethmoid mucoceles. J Comput Assist Tomogr 1980;4:199-203.
43. **Lanzieri CF, Shah M, Krauss D et al.** Use of gadolinium-enhanced MR imaging for

differentiating mucoceles from neoplasms in the paranasal sinuses. Radiology 1991;178;425-8.

44. **Tarazi AE, Shikani AH.** Irreversible unilateral visual loss due to acute sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:1.400-2.
45. **Ruoppi P, Seppä J, Pukkila M et al.** Isolated sphenoid sinus diseases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:777-81.
46. **Choi SS, Grundfast KM.** Complications in sinus disease. En: Kennedy DW, Bolger WE and Zinreich SJ (editores). Diseases of the Sinuses. Diagnosis and management. Hamilton/London, B.C. Decker Inc. 2001:169-77.
47. **Gutowski WM, Mulbury PT, Hengerer AS et al.** The role of CT scans in managing the orbital complications of ethmoiditis. Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol 1988;15:117-28.
48. **Weigarten K, Zimmerman RD, Becker RD et al.** Subdural and epidural empyemas: MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1989;152:615-21.
49. **Rippe DJ, Boyko OB, Spritzer CE et al.** Demonstration of dural sinus occlusion by the use of MR angiography. AJNR Am J Neuroradiol 1990;11:199-221.
50. **deShazo RD, O'Brien M, Chapin K et al.** New classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:1.181-8.
51. **Som P, Curtin H.** Chronic inflammatory sinonasal diseases including fungal infections: the role of imaging. Radiol Clin North Am 1993;31:33-44.
52. **Zinreich SJ, Kennedy DW, Malat J et al.** Fungal sinusitis: diagnosis with CT and MR imaging. Radiology 1988;169:439-44.
53. **Yoon JH, Na DG, Byun HS et al.** Calcification in chronic maxillary sinusitis: comparison of CT findings with histophatologic results. AJNR Am J Neuroradiol 1999;20:571-4.
54. **Williams JW, Simel DL.** Does this patient have sinusitis? Diagnosing acute sinusitis by history and physical examination. JAMA 1993;270:1.242-6.
55. **Deutsch JH, Hudgins PA, Siegel JL et al.** The paranasal sinuses of patients with acute Graft-versus-Host disease. AJNR Am J Neuroraldiol 1995;16:1.287-91.
56. **Borges A, Fink J, Villablanca P et al.** Midline destructive lesions of the sinonasal tract: Simplified terminology based on histopathology criteria. AJNR Am J Neuroradiol 2000;21:331-6.
57. **Som PM, Brandwein MS.** Tumor and tumor-like conditions. In: Som PM and Curtin HD (editors). Head and neck imaging. St. Louis, Mosby. 2003:361-73.
58. **Jeans W, Gilani S, Bullimore J.** The effect of CT scanning on staging tumours of paranasal sinuses. Clin Radiol 1982;33:173-9.
59. **Lloyd G, Lund V, Phelps et al.** Magnetic resonance imaging in the evaluation of nose and paranasal sinus disease. Br J Radiol 1987;60:957-68.
60. **Ahmadi J, Hinton DR, Segall HD et al.** Dural invasion by craniofacial and calvarial neoplasms: MR imaging and histopathologic evaluation. Radiology 1993;188:747-9.
61. **Som PM, Curtin HD.** Inflammatory lesions and tumors of the nasal cavities and paranasal sinuses with skull base involvement. Neuroimaging Clin North Am 1994;4:499-513.
62. **Som PM, Shapiro M, Biller H et al.** Sinonasal tumors and inflammatory tissues: differentiation with MR imaging. Radiology 1988;167:803-8.

CAPÍTULO 25

Pruebas alérgicas

Ramona Soler, Sebastián Mas, Francisca Trobat, Joan Milà, Jaime Pons

INTRODUCCIÓN

La evaluación de pacientes con rinitis requiere de un abordaje sistemático. La historia minuciosa es el instrumento diagnóstico más importante con el que contamos y, no sólo suministra la mayor parte de la información precisa para el diagnóstico, sino que es necesaria para seleccionar los alergenos sospechosos a utilizar en las pruebas diagnósticas.

La evidencia diagnóstica de enfermedad alérgica la constituye el descubrimiento del antígeno responsable de la enfermedad alérgica respiratoria. El diagnóstico etiológico puede realizarse con pruebas *in vivo* e *in vitro*.

Las pruebas *in vivo* son las pruebas cutáneas y de provocación. Las pruebas *in vitro* son la determinación de IgE específica. Otras pruebas *in vitro* útiles para valorar la liberación de mediadores en la respuesta alérgica serían la determinación de citoquinas, moléculas de adhesión y otros mediadores como la histamina, triptasa, prostaglandinas, leucotrienos o la proteína catiónica del eosinófilo.

RECUERDO HISTÓRICO

La alergia se ha ido definiendo a lo largo de los siglos de distinta forma. En la antigua Grecia, Ptolomeo, Galeno, Dioscorides e incluso Lucrecio (109-35 a.C.)

en su obra *Rerum Natura* hablan de alimentos que tolerados por unos son veneno para otros. Kant la describe como una *cualitas* oculta. Se trata en definitiva de una situación especial en la que la capacidad del individuo se encuentra alterada y reacciona anormalmente frente a sustancias que para el común de la población resultan inocuas.[1]

Las primeras aportaciones de la ciencia a la rinitis alérgica se remontan al siglo XVII (1819) cuando Bostock define el catarros *aestivus* y lo relaciona con las rosas; hasta entonces la hidrorrea se consideraba una destilación de fluidos cerebrales. En 1873, Blackley lo relaciona con el polen del heno y se autoprovocaba respuesta alérgica tras escarificación y posterior frotamiento con polen. Esto le permitió observar que su sensibilidad disminuía a medida que repetía las pruebas, y esta idea fue recogida muchos años después por Noon para sentar las bases de la inmunoterapia. En 1908 se realiza la prueba de Mantoux. Smith (1909) y Walter (1917) utilizan la prueba de escarificación para diagnóstico de alergia de tipo inmediato. Schools (1912) adapta la prueba de Mantoux al diagnóstico de alergia inmediata.

Coca (1923) define como atopia aquel proceso clínico de reacción inmediata, explosiva, edematosa, reversible, de predominio familiar y con ciertas características raciales. Debido a ello, se pensó que la genética jugaba un papel muy importante. Lewis y Grant (1924) describen el *prick test*. En la década de los 70, Pepys reintroduce el *prick* y lo modifica generalizando su uso. Pero, realmente, el gran paso se da en 1967 cuando el matrimonio Ishizaka descubre la IgE y su implicación en los cuadros de alergia.

FISIOPATOLOGÍA DE LA RESPUESTA CUTÁNEA

La reacción cutánea alérgica mediada por anticuerpos IgE da lugar a una respuesta dérmica que puede persistir durante horas después de la introducción del alergeno, dando lugar a dos tipos de reacción.[2]

Reacción inmediata

Reacción de pápula-eritema, que aparece a los 10 minutos, debida principalmente a la activación de los mastocitos cutáneos que liberan agentes vasoactivos causando vasodilatación y extravasación de plasma que serán responsables de pápula y eritema.

Reacción tardía

Infiltrado difuso y rodeado por eritema, que se desarrolla a las 2-3 horas, alcanza su pico a las 6-12 h, y desaparece entre las 12-24 h. Se distingue de la reacción inmediata por una mayor infiltración de células mononucleares, basófilos, neutrófilos y eosinófilos; así como en el depósito de fibrina que lleva a un edema inflamatorio.

EXTRACTOS ALERGÉNICOS EMPLEADOS EN LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS (FIGURA 1)

Figura 1
Extractos de alergenos para las pruebas alérgicas cutáneas estandarizadas.

No debemos olvidar que los extractos alergénicos son productos biológicos que inoculamos al enfermo. Ello implica que:

- Han de ser purificados de sustancias nocivas o irritantes para evitar falsos positivos.
- Deben ser esterilizados.
- Deben estandarizarse. Los extractos alergénicos son una mezcla compleja y variable de fracciones proteicas antigénicas. Para que puedan ser utilizados para el diagnóstico y tratamiento, es necesario estandarizar el extracto, es decir, compararlo con un modelo de referencia con respecto a su composición y actividad alergénica total. Por ello, la estandarización de los extractos es un proceso complejo que implica:
  - Determinación de la composición alergénica.
  - Cuantificación de determinados alergenos específicos (mayores).
  - Valoración de la actividad biológica.

Una vez disponemos de los adecuados extractos alergénicos, la selección de los mismos en la práctica clínica se realizará en función de los alergenos predominantes en el entorno biológico del paciente. Elaboraremos un panel básico teniendo en cuenta esta premisa, así como el medio laboral y social del paciente que nos permita diagnosticar etiológicamente la mayor parte de nuestros pacientes.[3] En casos concretos, se emplearán aquellos alergenos específicos que sugiera la anamnesis. En una exploración rutinaria se incluyen: agentes ambientales (ácaros, derivados epidérmicos de animales), pólenes (árboles, arbustos, gramíneas , hierbas) y mohos (*Alternaria, Aspergillus, Penicillium, Cladosporium*).

MÉTODOS DE REALIZACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS

Antes de la realización de cualquier prueba cutánea se deben adoptar algunas precauciones:

- Presencia de un médico para tratar las posibles reacciones sistémicas.
- Disponer de un equipo de emergencia con adrenalina 1:1.000.
- No realizar pruebas cutáneas si el paciente presenta síntomas de alergia.
- Asegurarse de que los extractos alergénicos son los adecuados, están en las condiciones óptimas y a la adecuada concentración del extracto.
- Interrogar sobre medicación.
- Incluir control positivo y negativo.
- Realizarlos sobre piel sana, habiendo evaluado previamente el posible dermografismo.
- Lectura en el intervalo adecuado (15 minutos).

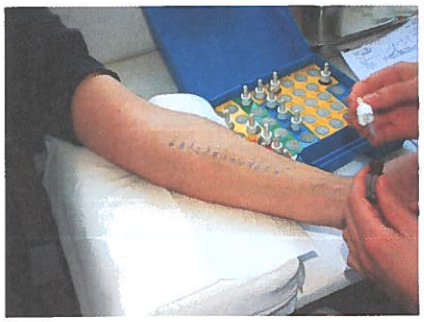


Figura 2
Aplicaciones de alergenos.

Figura 3
Realización de *prick test*.

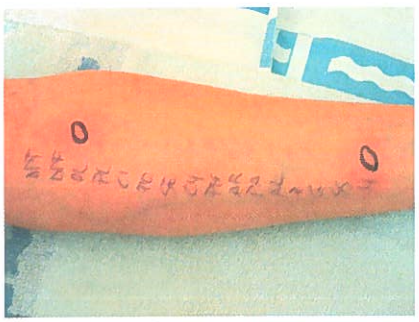


Figura 4
Lecturas de pruebas alérgicas cutáneas.

- Cuatro son los principales métodos de realización de pruebas cutáneas: *prick test*, intradermorreacción, escarificación, *Prick-Prick*.[2,3]

Prick test

Actualmente, es el método más usado a nivel europeo. Se trata de realizar una punción epidérmica, sin rebasar la barrera dérmica, en el lugar en el que previamente habremos depositado una gota con solución antigénica. Cuando el antígeno se introduce, en un individuo previamente sensibilizado, las moléculas de IgE en la superficie de los mastocitos, al unirse al antígeno, provocan una degranulación de éstos. Estos gránulos contienen múltiples mediadores, entre ellos histamina, que determinan el comienzo de la reacción inmediata responsable de los cambios cutáneos que medimos en este examen.

Material a emplear (figura 2)

- Lanceta metálica o plastificada homologada con una punta de 1 mm, con la finalidad de no traspasar la barrera dérmica al puncionar la piel.
- Extractos alergénicos estandarizados, estabilizados con glicerol al 50% y fenolados o, en caso de ser secados por congelación, estabilizados con albúmina sérica humana. Se realiza una selección de los alérgenos más habituales según el medio.
- Se coloca al paciente sentado, uno de los brazos en un cojín en una mesa delante de él, de forma que se encuentre lo más cómodo posible. Es importante que el paciente no mueva el brazo durante el tiempo de realización de la prueba.
- Seguidamente, se limpia la cara de extensión del antebrazo con alcohol.
- Con un rotulador se señalan los puntos de inoculación. Colocamos las gotas de solución de antígenos a partir de 2 cm de la flexura del codo en dirección caudal, así como gotas con histamina base 10 mg/ml (control positivo) y solución salina (control negativo). La separación de las gotas de solución de antígenos ha de ser la adecuada (más de 2 cm) para que no se mezclen entre ellas dando resultados erróneos, y no debe de producirse sangrado (falso positivo).
- Se punciona la piel, a través de las gotas, con la lanceta y realizando un movimiento vasculante hacia arriba (figura 3). Es importante usar una lanceta para cada antígeno para no dar lugar a falsos positivos.[4]
- Llegados a este punto, esperaremos 15 minutos y después interpretaremos los resultados (figura 4).

Errores frecuentes en tests cutáneos

- Pruebas demasiado juntas (distancia inferior 2 cm).
- Provocación de hemorragia produciendo falsos positivos.
- Penetración insuficiente de la piel por el instrumento de punción.
- Difusión de las soluciones alergénicas durante la prueba.
- Algunos pacientes tienen una reacción tardía a la prueba; por ello es necesario informar de esta posibilidad.

Intradermorreacción[5]

Inoculación de 0,02 a 0,05 ml del extracto antigénico a nivel de la dermis.

Material a emplear

- Jeringuilla con aguja intradérmica (nº 18) de un solo uso.
- Extractos alergénicos estandarizados, en solución acuosa y estabilizados con albúmina sérica humana.

¿Cómo lo realizaremos?

- Se puede realizar tanto en la cara externa del brazo como en la espalda.
- Previa desinfección de la zona con alcohol, se procede a inyectar soluciones del alérgeno, de histamina (10 mg/ml) y suero salino, a nivel intradérmico, con la separación suficiente para que no se confunda la lectura. Antes de la inyección se eliminan cuidadosamente todas las burbujas de aire.
- Se esperan 15 minutos y se leen los resultados.

Errores frecuentes

- Inyecciones demasiado próximas induciendo falsos positivos.
- Volumen inyectado excesivo.
- Alta concentración del antígeno.
- Inyección de aire.
- Inyección subcutánea y no dérmica, dando lugar a falsos negativos.
- Sangrado intradérmico.
- La reacción de demasiadas pruebas al mismo tiempo puede inducir reacciones sistémicas.

Escarificación[5]

Consiste en la aplicación de un extracto alergénico en una superficie raspada de aproximadamente 1 cm^2 que penetra hasta el área cornificada de la piel (provocar "escaras" sobre gotas aplicadas de alergeno en la piel). Se debe evitar el sangrado, así como la introducción directa del alergeno en la superficie vascular. No se recomienda para diagnóstico de rutina por su baja sensibilidad (el traumatismo producido es suficiente para provocar falsos positivos). No se recomienda su uso actualmente porque es poco reproductible.

Prick-Prick

Es una prueba que puede ser útil cuando no se dispone el antígeno estandarizado. Consiste en pinchar con una lanceta la sustancia que sospechemos causante del cuadro alérgico, y seguidamente realizar un *prick* con la lanceta empleada. Al ser el método de recogida del antígeno poco adecuado, los resultados no pueden ser considerados muy fiables. Es un método usado frecuentemente en alergia alimentaria.

VALORACIÓN DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS[6]

Medición

Con independencia del método usado, la prueba cutánea inmediata induce una respuesta que alcanza un pico a los 8-10 minutos para la histamina, a los 10-15 minutos para otras sustancias vasoactivas de los mastocitos, y a los 10-20 minutos para los alergenos.

- El tamaño de cada reacción se mide con una regla milimetrada (papulímetro). Se mide el diámetro mayor y el menor de la pápula y/o eritema, se suman ambos diámetros y se divide por 2. D (diámetro mayor) + d (diámetro menor) / 2.
- Para obtener un registro permanente se puede dibujar con un rotulador el tamaño de la reacción, y luego calcarlo en papel de celofán y guardarlo.
- Puede hacerse la medición en cruces comparando con el control positivo (histamina), lo que representa una valoración semicuantitativa (tabla 1).

Tabla 1. Valoración semicuantitativa del *prick test*

Grado	% del área de la pápula inducida por la histamina de referencia
-	Igual tamaño como la referencia negativa
+	25% del tamaño de la histamina
++	50% del tamaño de la histamina
+++	100% del tamaño de la histamina
++++	200% del tamaño de la histamina

Criterios de positividad

La Academia Europea (EAACI) considera positiva toda respuesta que dé una pápula de 3 mm o superior si el control negativo no da ningún tipo de respuesta. Uno de los criterios de positividad más utilizados es el de comparar el tamaño de la pápula producida por el alergeno con el de la pápula producida por el control histamínico.

Control positivo

Se utiliza dihidrocloruro de histamina a una concentración del 5,43 mmol/l, que corresponde a 10 mg/ml. El tamaño de la roncha formada oscila entre 2-7 mm. En caso de realizar intradermorreacción, se usa una concentración de 0,0543 mmol/l (0,1 mg/ml), alcanzando la roncha producida entre 10-12 mm.

Las soluciones de control positivas tienen como principal objetivo contrarrestar resultados falsos negativos. Así pues, son muy útiles para:

- Detectar la supresión de reacción cutánea por toma de medicamentos o por enfermedades.
- Detectar a aquellos pacientes (excepcionales) que no reaccionan a histamina.
- Determinar las variaciones en el rendimiento técnico.

Control negativo

Las soluciones más adecuadas que se deben utilizar son los diluyentes empleados para conservarlos extractos, aunque también es muy frecuente la utilización de suero salino. Los escasos pacientes con dermografismo tendrán reacciones de ronchas y eritemas con el control negativo. El control negativo detectará también la reactividad traumática inducida por la lanceta en la prueba cutánea y/o por la técnica del investigador.

Prick

Se considera como criterio de reacción positiva la presencia de una pápula de tamaño igual o mayor a la producida en el control de histamina (figura 3). Los resultados se expresan habitualmente mediante una escala de cruces de 1 a 4 cruces (tabla 1).

Intradermorreacción

Uno de los sistemas de gradación de la reacción es el descrito por Norman, que mide en mm el tamaño de la reacción (tabla 2):

Tabla 2. Valoración de la intradermorreacción (descripción de Norman)

Grado	Eritema	Pápula
0	Menor de 5 mm	Menor de 5 mm
+/-	5-10 mm	5-10 mm
1+	11-20 mm	5-10 mm
2+	21-30 mm	5-10 mm
3+	31-40 mm	10-15 mm + pseudópodos
4+	+ de 40 mm	+ de 15 mm + pseudópodos

Factores que afectan a la reactividad cutánea

A la hora de interpretar cualquier prueba cutánea deberemos tener en cuenta una serie de factores externos que son independientes de la sensibilización específica.[7]

Área del cuerpo

La intensidad de la respuesta cutánea, tanto a alergenos como a la histamina, varía en las diferentes partes del cuerpo. En la espalda, la zona media y

la parte superior son más reactivas que la parte inferior. En el antebrazo, la respuesta es mayor en la zona antecubital y la cara cubital que en la muñeca o la cara radial. En conjunto, la espalda es más reactiva que el antebrazo.

Edad

Las reacciones cutáneas varían con la edad. Los lactantes reaccionan sobre todo con una gran reacción eritematosa y una pápula pequeña. El tamaño de la pápula de pruebas cutáneas aumenta desde la infancia hasta la edad adulta, y luego declina pasados los 50 años. Así pues, en pacientes ancianos no se debe menospreciar el diagnóstico de alergia, y a la hora de realizar pruebas cutáneas se debe considerar cuidadosamente la zona donde realizarla, debiendo ser ésta una piel no atrófica y no dañada excesivamente por el sol. La reactividad de la histamina es paralela a la del alergeno.

Sexo

No hay diferencias entre la respuesta a reacciones cutáneas entre el sexo masculino y femenino. Pero parece ser que hay una disminución de la reactividad en los días 1 y 20 del ciclo menstrual.

Ritmo circadiano

La máxima respuesta cutánea, tanto con la histamina como con los alergenos, ocurre entre las 19 y las 23 horas, y al menos a las 7 horas.

Raza

La pápula con histamina es significativamente mayor en sujetos negros no atópicos o con piel pigmentada que en sujetos blancos con ligera pigmentación cutánea. El eritema es siempre difícil de medir en sujetos con piel pigmentada.

Variaciones estacionales

Se han demostrado que en pacientes con alergia al polen la sensibilidad cutánea es mayor después de la estación polínica y declina luego hasta la siguiente estación. Este efecto es de alguna importancia en pacientes con sensibilización baja o en pacientes sensibilizados a algunos alergenos como el polen del ciprés.

Patologías

Entre ellas, destacan:

- El eccema disminuye la reactividad cutánea a la histamina.
- Los pacientes sometidos a hemodiálisis presentan una disminución de la reactividad cutánea a la histamina y a los alergenos.
- Los pacientes con neoplasias, con o sin metástasis, presentan una disminución de la reactividad cutánea a la histamina.
- No es aconsejable realizar pruebas cutáneas en pacientes con dermografismo (5-10% de la población). Por ello, es muy útil el evaluar esta posi-

bilidad antes de realizar la prueba. El control negativo con suero es muy útil para detectar a estos pacientes.

- Los pacientes con lesiones medulares o neuropatías (diabetes mellitus) también presentan una reactividad disminuida.

Medicamentos (tabla 3)

Antihistamínicos. Inhiben la reactividad cutánea: difenhidramina (2 días), clorfeniramina (3-4 días), terfenadina (4-7 días), astemizol (17-28 días), loratadina (4-7 días), ebastina (5-7 días). En general, los antihistamínicos clásicos reducen la actividad cutánea entre 3 y 10 días, dependiendo de su farmacocinética y sus metabolitos activos; los antihistamínicos modernos, de 24 horas a 60 días.

Tabla 3. Tiempo de reversión de la inhibición de la respuesta en pruebas cutáneas tras la retirada del fármaco

Fármaco	Tiempo de reversión de la inhibición
Antihistamínicos 1ª generación (difenhidramina, clorfeniramina)	2-3 días
Antihistamínicos 2ª generación (loratadina, terfenadina)	4-7 días
Astemizol (antihistamínico 2ª generación)	17-28 días
Corticoides tópicos	1 semana
Corticoides orales (>10 mg/día dosis mantenida)	4-5 días

Bloqueantes beta. Pueden aumentar la reactividad cutánea.

Corticoides tópicos. Inhiben tanto la reacción cutánea inmediata como la tardía durante 1 semana.

Corticoides orales. Más de 10 mg/día de forma mantenida, inhiben la reactividad cutánea durante 4-5 días. Hay que destacar que dosis menores a 10 mg/día o tandas cortas de 30 mg de prednisona o equivalentes durante una semana no influyen en la reactividad dérmica del paciente.

Antidepresivos tricíclicos. Como la desipramina, inhiben la reactividad cutánea durante 1-2 semanas.

Fenotiazidas. Inhiben la reactividad cutánea, aunque el tiempo de duración de esta supresión no está totalmente aclarado.

INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS

Valor diagnóstico[8-10]

Una prueba cutánea positiva, excluyendo falsos positivos, indica la presencia de anticuerpos IgE específicos en los mastocitos de la piel. Sólo una parte de los individuos con tal prueba cutánea positiva tendrá síntomas alérgicos en contacto con el alergeno a lo largo del tiempo. Por ello, una prueba cutánea positiva aislada no indica necesariamente una sensibilidad clínica a un alergeno, salvo que se acompañe de una historia clínica sugestiva. Se estima que hay entre un 15-35% de individuos clínicamente asintomáticos con tests cutáneos positivos según alergeno y área geográfica. Una prueba cutánea negativa, salvo falsos negativos, con historia clínica no sugestiva va a favor de enfermedad no alérgica.

Falsos positivos

Se trata de reacciones positivas que no obedecen a sensibilización del paciente:

- Alta concentración del extracto alergénico.
- Reacciones irritativas.
- Excesiva proximidad del lugar de la prueba a una reacción positiva, siempre la distancia debe ser mayor de 2 cm.
- Contaminación de la aguja con otro alergeno o histamina.
- Tiempo de lectura inadecuado, se debe realizar la lectura a los 20 minutos.
- Dermografismo.
- Interacción de aire con formación de burbujas.

Falsos negativos

Se trata de reacciones negativas en pacientes sensibilizados por medicaciones (antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos), extractos de mala calidad o enfermedades que atenúan la respuesta cutánea (neoplasia, insuficiencia renal), edad (ancianos).

COMPARACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS PRUEBAS CUTÁNEAS[3,6] (TABLA 4)

Prick

Ventajas

- Distinción clara entre positivo y negativo.
- Seguridad (pocas reacciones sistémicas durante su realización).
- Rapidez de realización.
- Simplicidad (técnica de fácil realización).
- Poco molesto para el enfermo; por lo tanto, se puede usar en niños.
- Gran correlación entre resultados positivos y clínica. Relación clara con el desencadenante.
- Sensibilidad (alta detección de los individuos positivos).

Tabla 4. Comparación entre pruebas cutáneas por método de *prick test* e intradermorreacción

	Prick test	Intradermorreacción
Simplicidad	++++	+
Rapidez	++++	++
Interpretación	++++	+++
Molestias	+	++++
Falsos positivos	Infrecuente	Posible
Falsos negativos	Posible	Infrecuente
Sensibilidad	+++	++++
Especificidad	++++	+++
Reproductibilidad	+++	++++
Seguridad	++++	+++
Uso pediátrico	Sí	Difícil

Inconvenientes

Prácticamente ninguno. El único vendría a ser la escasa respuesta que resultaría de usar extractos alergénicos de baja potencia, lo que nos obligaría a utilizar otro tipo de pruebas como la intradermorreacción.

Indicaciones

Son múltiples y variadas. Destacaremos las siguientes:

- Descartar un proceso alérgico en una personalidad atópica.
- Evidenciar una sospecha de alergia, a la cual llegaremos tras una anamnesis dirigida.
- Reforzar lo que se ha dicho al paciente, para que lleve a cabo el tratamiento que le aconsejemos: control ambiental.
- Sentar las bases de un posterior tratamiento. Inmunoterapia.

Intradermorreacción

Ventajas

- Alta sensibilidad. Alto número de resultado positivo en individuos con alergia clínica.
- Nos permite realizar diluciones, es decir, variar la cantidad del extracto administrado para ver cómo se modifica la respuesta alérgica.

Inconvenientes

- Menos específico que el *prick* (especificidad supone el número de individuos, entre los que no tienen síntomas, con pruebas negativa. Es importante una alta especificidad para asegurar que solamente se detectan individuos alérgicos).

- Alta posibilidad de reacciones secundarias, en pacientes en tratamiento con betabloqueantes, puede aumentar el riesgo de reacciones sistémicas.
- Es un proceso invasivo.
- Difícil de realizar en los niños.

Indicaciones

Prácticamente desechada a favor del *prick*, salvo en caso de *prick* negativo con extractos de baja frecuencia. Ante esta circunstancia, existe la posibilidad de empleo de técnicas *in vitro* RAST.

RIESGOS DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS

Las principales son:

- Anafilaxia, dependiendo del antígeno (fármacos, venenos, hongos). Es más frecuente en la intradermorreacción debido a la introducción del antígeno en la dermis.
- Inducción de crisis de rinoconjuntivitis o asma.
- Reagudización de dermatitis atópica.

PRUEBAS *IN VITRO*

Una vez que el clínico ha llegado a la sospecha de que existe una base alérgica en el trastorno que afecta al paciente, ya sea por la historia clínica o el examen físico, dispone de una serie de pruebas *in vivo* (pruebas cutáneas y de provocación) y de las pruebas de laboratorio, que no deben ser consideradas de una manera aislada sino siempre como un proceso unitario de diagnóstico.[11]

Ante todo, es necesario conocer la base fisiopatológica de la respuesta alérgica mediada por IgE con el fin de interpretar los resultados adecuadamente.[12] La estrategia inicial debe consistir en determinar si el paciente requiere posteriores procesos diagnósticos o debe recibir un tratamiento empírico.[13] La situación es a veces compleja, dado que las pruebas disponibles de laboratorio varían ampliamente en su especificidad y sensibilidad.

La prueba del laboratorio con mayor utilidad clínica en la alergia nasal es la determinación en sangre de anticuerpos del isotipo IgE específicos de alergeno (s-IgE). Tienen una utilidad menor la determinación de los niveles en sangre de la IgE total, los niveles de IgG4 específica de alergeno o la citología nasal.

Otras pruebas de laboratorio como la determinación de histamina por degranulación de basófilos (BHR, del Inglés *Basophil Histamine Release*), la cuantificación de eosinófilos en sangre, cuantificación de ciertas proteínas procedentes del eosinófilo, leucotrienos y óxido nítrico, análisis por citometría de flujo de

los basófilos activados *in vitro*, son de poca utilidad en la práctica diaria o pertenecen aún al campo de la investigación clínica[14] (tabla 5).

Tabla 5. Pruebas de laboratorio utilizadas en la alergia nasal

Diagnóstico

- IgE específica de alergenos (s-IgE) en sangre
  - Frente a alergenos individuales
  - Frente a mezcla de neumoalergenos (Phadiatop®)
- Eosinófilos en secreción nasal

Investigación, seguimiento del tratamiento

- Anticuerpos de tipo IgG (IgG4) en sangre específicos de alergeno
- Marcadores de inflamación alérgica
  - Eosinófilos
    - Proteína Catiónica del Eosinófilo (ECP)
    - Peroxidasa del Eosinófilo (EPO)
  - Mastocitos
    - Triptasa
- Otros mediadores
  - Citoquinas
    - Interferón-γ
    - Factor de necrosis tumoral-α
    - IL-4, IL-5, IL-6, IL-13
  - Leucotrieno C_4 (LTC_4)
  - Prostaglandina D_2 (PGD_2)
- Ensayos funcionales
  - Liberación de histamina por los basófilos (BHR)
  - Análisis de basófilos activados *in vitro*
  - Liberación de sulfido-leucotrienos *in vitro*

Determinación de la IgE total en suero

La medición en sangre de la IgE total es poco predictiva en la detección de alergia en la rinitis y no debería ser usada como herramienta diagnóstica en este campo.[12] Tras la descripción en 1966 de la IgE,[15,16] se dispuso pronto de técnicas isotópicas para su determinación[17] y se comprobó la relación, aunque bastante imperfecta, entre su concentración sanguínea y las diversas manifestaciones clínicas de alergia.

La concentración de la inmunoglobulina E (IgE) en suero es dependiente de la edad y constituye aproximadamente el 0,0005% del total de las inmunoglobulinas circulantes en sangre del adulto.

La IgE producida en respuesta a alergenos, infecciones parasitarias y otros trastornos, se halla circulando en sangre, en condiciones fisiológicas, en concentraciones mínimas (nanogramos/ml). Se sitúa en los tejidos unida a sus receptores celulares, mastocitos fundamentalmente.

Habitualmente, los laboratorios clínicos expresan sus resultados en kilounidades internacionales por litro (kUI/L), basados en la concentración del estándar 75/502 de IgE de la OMS. Para convertir los niveles de IgE en unidades masa / volumen (microgramos por litro), es necesario multiplicar el resultado por 2,4 (1 kUI/L = 2,4 µg/L).

Las concentraciones en individuos sanos, por rangos de edad y grupos de población, han sido objeto de diversas publicaciones.[18] Cada laboratorio establece sus valores de normalidad, que son los que deben utilizar sus usuarios clínicos. Éstos se sitúan en adultos sanos los niveles se sitúan por debajo de 100-150 kUI/L.[19]

Métodos para determinar la IgE total

Están descritas más de 30 técnicas distintas de las que menos de una decena están en uso en la actualidad. Ninguna de ellas está oficialmente designada como el estándar universal.

Necesitan cumplir unos requerimientos exigentes para proporcionar la gran sensibilidad y especificidad adecuada para detectar microgramos por litro en una muestra, que son las concentraciones habituales de la IgE. Además, deben evitar la posible interferencia de las otras inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, que tienen concentraciones de gramos por litro.[20]

Las técnicas son complejas, algunas con una necesidad de tener aparatos exclusivamente dedicados, y con consumos largos de tiempo del ensayo. Otras técnicas de medición de la IgE total son rápidas, totalmente automatizables y pueden medir la IgE junto con otras inmunoglobulinas y parámetros de química clínica (figura 5).

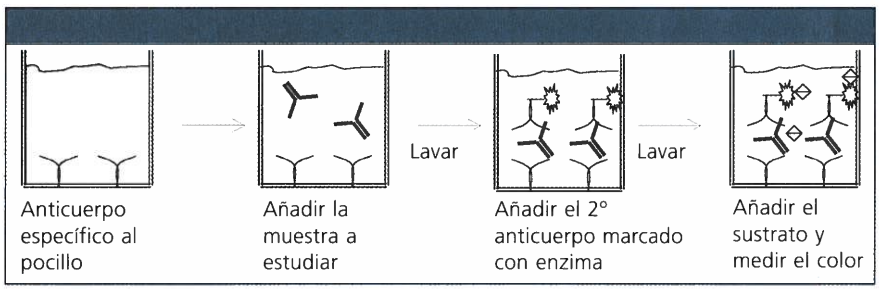


Figura 5
Variaciones en las técnicas ELISA para cuantificar la IgE total.

Las técnicas inmunoenzimáticas y las de nefelometría, mejoradas con el empleo de partículas, son las más utilizadas. Han supuesto la posibilidad de evitar los iones radioactivos que usaban los antiguos PRIST y RAST[21] y, por

supuesto, han mejorado la sensibilidad y especificidad, así como la facilidad de manejo y rapidez en la obtención de los resultados.

Un conjunto mareante de siglas, procedentes de los acrónimos de las técnicas en inglés, nos describe algunos de los métodos más utilizados, y de los que remitimos a la bibliografía para su conocimiento detallado.

Inmunoanálisis enzimático (ELISA),[22] inmunoensayo enzimático con partículas (*Microparticle Enzyme Immunoassay,* MEIA),[23] técnicas enzimofluorométricas (*time-resolved fluoroimmunoassays,* FEIA),[24] inmunoensayos turbidimétricos (*Particle-Enhanced Turbidimetric Immunoassay,* PETIA),[25] inmunoensayos nefelométricos mejorados con partículas (*Particle-Enhanced Nephelometric Immunoassay,* PENIA).

La detectabilidad de los ensayos turbidimétricos puede ampliarse mediante variaciones metodológicas en estas pruebas.[26] Partículas de poliestireno o látex se recubren con anticuerpos anti-IgE que producen una aglutinación cuando se incuban con las muestras con IgE humana. La intensidad de la luz desviada en el nefelómetro depende de la concentración de la IgE en la muestra. Por ello, la concentración de IgE se puede determinar por comparación con un estándar conocido.

Los fluoroenzimoinmunoanálisis utilizan la medición de la luz producida por quimioluminiscencia durante una reacción química. Es una alternativa de alta sensibilidad a los ELISA convencionales. Se utiliza un sustrato generador de luz en lugar del sustrato cromogénico convencional. Por ejemplo, tras la oxidación del luminol por agua oxigenada y con la enzima peroxidasa del rábano rusticano (HRP) se produce luz. Posee una mayor sensibilidad que los ELISA convencionales.

Determinación en sangre de la IgE específica de alergeno. Descripción de su utilidad clínica

En una situación clínica ideal, todos los individuos con una historia clínica de rinitis alérgica deberían tener un resultado positivo en la determinación de la IgE específica (s-IgE), y viceversa, todos los individuos con una determinación de s-IgE negativa deberían tener una historia de rinitis alérgica negativa.

Puede, no obstante, existir discordancia y se asume que la historia clínica es la que determina la sospecha clara de alergia y la que permite solicitar las pruebas adecuadas. De lo contrario, se van a solicitar aleatoriamente determinaciones de (s-IgE) obteniendo falsos negativos. Estas pruebas no son "diagnósticas de alergia", sino que miden únicamente la presencia o ausencia de concentraciones detectables en sangre de IgE específica de uno o varios alergenos. Por ello, su valoración se hará conjuntamente con la historia clínica.

En España, como en la mayoría de países de nuestro entorno, las pruebas cutáneas por punción (*prick*) son el principal método complementario en el diagnóstico. Sin embargo, cuando por diversas razones no es posible su realización, la siguiente prueba complementaria de mayor utilidad es la determinación en sangre de la IgE específica (s-IgE) (tabla 6).

Tabla 6. Situaciones clínicas en las que la determinación de laboratorio de s-IgE está indicada como complementaria o sustitutiva de las pruebas cutáneas

1. Indicación mayor

- Alta sospecha clínica de sensibilización alérgica con pruebas cutáneas negativas o equívocas
- Inexistencia de un extracto alergénico adecuado para pruebas cutáneas
- El paciente recibe medicación que puede interferir en la lectura de las pruebas cutáneas y no puede abandonar (p.ej. antihistamínicos, betabloqueantes)

2. Indicación relativa

- El control positivo de las pruebas cutáneas es negativo
- Ausencia del extracto del alergeno en la consulta

Los dos métodos, pruebas cutáneas y determinación de s-IgE, no son totalmente intercambiables.[27] Cuando hay discrepancias, prueba cutánea positiva con inmunoensayo s-IgE negativo, damos validez a los tests cutáneos.[28] La mayoría de trabajos publicados sobre el tema, aunque no son homogéneos, dan una sensibilidad de alrededor del 70-90% a los inmumoensayos s-IgE frente a las pruebas cutáneas.[29]

Se requiere que el alergeno entrecruce un mínimo de dos moléculas de IgE para producir efecto biológico (liberación de histamina por el mastocito, etc.), lo que se detecta mejor en las pruebas *in vivo*.[30] En un inmunoensayo de s-IgE las moléculas están libres en el líquido del tubo de ensayo y pueden unirse con facilidad a los determinantes antigénicos disponibles, de manera monovalente, y producir señal detectable en el ensayo de laboratorio. Sin embargo, en la prueba cutánea *in vivo,* la IgE ya no está libre sino unida a los mastocitos de la piel y requiere que el alergeno disponga de determinantes antigénicos asequibles para entrecruzar un mínimo de dos moléculas de IgE.

Así pues, de nuevo, independientemente del nivel de hipersensibilidad de un individuo en concreto, una prueba cutánea positiva es más difícil de obtener pero más específica que el inmunoensayo s-IgE. Del mismo modo, las

reacciones cruzadas, es decir moléculas de IgE que son capaces de unir simultáneamente alergenos con determinantes antigénicos similares, serán más frecuentes en los inmunoensayos s-IgE que en las pruebas *in vivo*.[30] En comparación con las pruebas cutáneas, sin embargo, en la práctica diaria, los inmunoensayos para s-IgE muestran unos resultados más reproducibles.

Una consideración a tener en cuenta es que, del mismo modo que sucede con la valoración de la positividad de las pruebas cutáneas, aquí tampoco hay en la literatura una clara definición de lo que es un resultado de s-IgE positivo. Se suele admitir que un valor superior a 0,35 kU/L es positivo.

La sensibilidad y especificidad clínica de la determinación de las s-IgE se ven dificultadas por la ausencia de estándares clínicos entre los distintos trabajos publicados,[31] así como del alergeno en concreto.

Algunos aspectos inmunológicos añaden confusión en la interpretación de los resultados de s-IgE. Por ejemplo, sabemos que los individuos sanos son capaces de producir algunas s-IgE en ausencia o bastante antes de desarrollar síntomas clínicos. O también que algunos alergenos parecen tener mayor efecto clínico. Por ello, no debe sorprendernos ver que individuos con múltiples sensibilizaciones, según los resultados de la determinación de s-IgE, no reaccionan clínicamente del mismo modo o con la misma intensidad a cada uno de dichos alergenos.

Del mismo modo que la presencia en sangre de niveles bajos de s-IgE no tienen necesariamente una repercusión clínica, tampoco una mayor concentración de la s-IgE se correlaciona con mayor intensidad o gravedad de los síntomas. Aunque algunos trabajos recientes sugieren que los niveles de s-IgE aportan datos sobre la probabilidad que tiene el paciente de sufrir una reacción alérgica,[32] no hay acuerdo sobre ello.[33] Por todo ello, no es posible establecer un rango de normalidad para estas técnicas.

Como se expresa claramente en el reciente informe ARIA, sea positivo o negativo el resultado de la determinación de s-IgE, el individuo no debe ser valorado únicamente con esta prueba de laboratorio y debe ser estudiado más extensamente antes de un informe definitivo.

Finalmente, el elevado coste económico de cada determinación de s-IgE también debe tenerse en cuenta al elegir su realización como prueba complementaria. Pero puede darse, también en la práctica diaria, la situación inversa: el coste de mantener en almacén extractos alergénicos es elevado y en algunas circunstancias puede ser más útil la solicitud de un análisis de s-IgE.

Métodos para determinar IgE específicas de alergeno

Un inmunoensayo de IgE específica de alergeno (s-IgE) mide entre decenas y centenares de billones de moléculas (1 ng de IgE está formado aproximada-

mente por unos 30 billones de moléculas)[34] aquellas que se unen a un alergeno en concreto.

En la actualidad, existe un grupo de técnicas comercialmente disponibles para la medición de la s-IgE. El nombre de la marca registrada históricamente en primer lugar, RAST *(Radioallergosorbent Test)* es el que aún se usa erróneamente para referirse a la determinación de dichos anticuerpos s-IgE, indistintamente del método utilizado en su medición.

A pesar de la ausencia de controles de calidad que equiparen las diferentes técnicas, no hay duda que se trata de técnicas ya sólidamente consolidadas.[35]

Dado que no existe aún en alergia el equivalente a un *gold standard* que nos proporcione un diagnóstico claro, resulta a menudo subjetivo y susceptible a sesgos comparar diversos métodos analíticos existentes para las s-IgE.

Las técnicas de primera generación, a las que pertenece el RAST y las técnicas ELISA, usaban discos de celulosa activados con bromuro de cianógeno a los que se unía covalentemente el alergeno específico. En un tubo de ensayo, en el que se halla el soporte de celulosa con el alergeno unido, se añade el suero humano y se incuba permitiendo que se realice la unión específica antígeno anticuerpo. Tras un lavado para eliminar los componentes no unidos, se añade un anticuerpo específico anti-IgE marcado con ^{125}I o con una enzima. Tras un posterior lavado se leen en un contador de radiaciones gamma o bien se añade un sustrato que da color al ser activado por la enzima y se lee la reacción colorimétrica (figura 6).

Figura 6
ELISA indirecto para medir la IgE específica del alergeno (s-IgE).

Se compara la respuesta producida (cuentas por minuto o densidad óptica) con las producidas por un suero patrón de concentración conocida. El resultado se expresa de manera semicuantitativa en unidades arbitrarias o clases. Desgraciadamente, el sistema de clases no coincide entre los distintos métodos.

La segunda generación de ensayos de laboratorio ha mejorado la sensibilidad y especificidad. Están sujetos a estrechos controles de calidad y normas para ser aprobado su uso en laboratorios clínicos. CAP System® y UniCAP® (Pharmacia Diagnostics AB, Suecia), AlaSTAT® (Diagnostic Products Corp, Los Ángeles, CA) pertenecen a dicho grupo.

Se ha mejorado la capacidad de unión de los materiales usados como matriz para las proteínas de los extractos de alergenos. A su vez, los extractos alergénicos están bien estandarizados, aunque cada ensayo comercial no es equivalente en la composición del alergeno. Se emplea una mezcla de reactivos monoclonales y policlonales que aumentan el rango del ensayo. Se han automatizado las técnicas, con el empleo de computadores que permiten la disminución de los errores de manejo de las muestras. Y, además, se ha establecido la expresión de los resultados con relación al estándar de la OMS 75/102 de IgE, lo que ha requerido usar en el ensayo curvas de calibración en múltiples puntos de diferente concentración.

Los niveles de significación clínica (positivo / negativo) por desgracia varían entre los distintos fabricantes, pudiendo informarse los resultados aún en kU/L o en clases (tabla 7). En cualquier caso, como se ha discutido anteriormente, la interpretación de los resultados pertenece al clínico y no al laboratorio.

Tabla 7. Evaluación de la IgE específica (s-IgE)

IgE específica clases	Valores cuantitativos expresados en kU/L	Niveles de anticuerpos IgE específicas
6	>100	Muy alto
5	50 a 100	Muy alto
4	17,5 a 50	Muy alto
3	3,5 a 17,5	Alto
2	0,7 a 3,5	Moderado
1	0,35 a 0,7	Bajo
0	0 a 0,35	Ausencia o no detectados

Técnicas de laboratorio de cribaje. Determinación de IgE específica frente a multialergenos

Una técnica de laboratorio, de especial interés clínico en la alergia respiratoria, es el Phadiatop® (Pharmacia Diagnostics AB, Suecia). Está basada técnicamente en un inmunoanálisis fluoroenzimático para determinar los diferentes anticuerpos IgE específicos en sangre frente a alergenos inhalantes.

Es un test cualitativo cuyos dos únicos resultados posibles son: positivo (atopia) o negativo (no atopia).[36] A causa de la limitación técnica para unir de manera muchos antígenos diferentes a un soporte sólido, el ensayo está limitado a un número reducido de alergenos.[37]

Está constituido por una combinación representativa de alergenos, aproximadamente 15, de ambiente interior y exterior (ácaros, pólenes, epitelios). El objetivo es alcanzar una probabilidad del 90% de clasificar de manera adecuada a los pacientes en atópicos o no atópicos. Un test de Phadiatop positivo demuestra la presencia de atopia y permite al clínico continuar con otras

pruebas más específicas. Se dispone de tres grupos de alergenos comercializados de acuerdo a grandes grupos geográficos: Europa, América del Norte y Japón. Al obtener un resultado negativo, se sugiere que los síntomas no están causados por alergenos ambientales (neumoalergenos) comunes y cabe explorar otras posibilidades como otros alergenos poco frecuentes, rinitis alérgica no mediada por IgE, rinitis no alérgicas.

Pruebas de laboratorio para evaluar la respuesta inflamatoria alérgica. Otras pruebas

La alergia es básicamente una enfermedad inflamatoria.[38] Los signos y síntomas de la alergia son una expresión directa de la actividad de diferentes células inflamatorias en la nariz, pulmón y piel.

¿Cómo podemos medir esta inflamación? En este punto, no nos sirven los ensayos clásicos como la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), el proteinograma o la determinación de proteínas de fase aguda como la Proteína C Reactiva (PCR). Ni tan siquiera nos sirven ensayos clásicos como el recuento de eosinófilos en sangre, que, aunque aumentan en procesos alérgicos, no nos aportan ningún dato sobre su actividad inflamatoria. Tres tipos de células son las que están más implicadas, y por ello las pruebas de laboratorio se dirigen hacia ellas y hacia sus productos específicos de secreción (tabla 5). Estas células son: el eosinófilo, el mastocito y el linfocito T (en especial, el linfocito Th2).

A dicho grupo añadimos el granulocito basófilo, que representa un tipo celular con ciertos aspectos similares al mastocito, pero de más fácil obtención para trabajos de laboratorio.

El eosinófilo y su actividad celular

El marcador más empleado en la rutina clínica ha sido y es, sin ninguna duda, la Proteína Catiónica del Eosinófilo (ECP).[39] Dicha proteína es específica del eosinófilo, y se libera tras su activación. Se mide en sangre y parece ser una buena alternativa también su medición en esputo como reflejo del proceso inflamatorio local en el pulmón.[40]

En secreciones nasales también se ha mostrado como un buen marcador de la actividad del eosinófilo en la mucosa nasal inflamada. Sin embargo, la variabilidad en la recogida de la muestra tiene un gran influencia en los resultados, lo que dificulta el establecimiento de valores definidos de utilidad clínica.

Entre los métodos de obtención de la muestra, la microsucción nasal parece tener buenos resultados.[41] En cualquier caso, aún no se aplica al diagnóstico clínico rutinario de alergia nasal.[12]

Se han publicado cientos de trabajos relacionando los niveles de ECP y la alergia, en especial en el asma y en la dermatitis atópica. Los resultados son

variados. Algunos autores incluso rechazan su utilidad como marcador. Cabe recordar, de acuerdo con estos datos, que el eosinófilo no es la única célula implicada y que no se puede por tanto esperar que su medición nos dé el cuadro global inflamatorio, variable además entre individuos.

El mastocito y la liberación de triptasa

Los mastocitos que han sido activados a través de las IgE unidas a su membrana o por otros mecanismos liberan al medio extracelular proteasas e histamina. La triptasa es una serín-esterasa, cuyos niveles en sangre pueden considerarse como marcadores de activación mastocitaria. Aunque los basófilos también la poseen, sus niveles son mucho menores.

Se pueden detectar en suero dos formas: α-protriptasa, cuyos niveles sirven como indicador del número de mastocitos, y β-triptasa, cuyos niveles indican la activación mastocitaria. Niveles normales en suero humano están en un rango entre 1-10 ng/mL. Los niveles máximos se alcanzan en un periodo de 30 a 60 minutos después de la agresión alérgica aguda, y desaparecen también con rapidez (vida media de 2 horas). Por ello, son más útiles como indicadores de la anafilaxia sistémica (p.ej. picadura de insectos, tras la anestesia). En secreción nasal también se ha estudiado, pero no tiene indicación clínica.[42]

Marcadores de activación celular en los basófilos

CD63 es una proteína que se expresa en varias células: basófilos, mastocitos, macrófagos y plaquetas. CD63 apenas se expresa en la membrana plasmática del basófilo en reposo. Sin embargo, tras la estimulación aumenta claramente su aparición en la membrana. Está unida a los gránulos basofílicos de la célula, y cuando éstos, tras el estímulo por el alergeno, se fusionan con la membrana para liberar su contenido permiten que CD63 se sitúe entonces en la membrana plasmática.

Mediante anticuerpos monoclonales específicos anti-CD63, marcados con un fluorocromo y con técnicas de citometría de flujo, se dispone desde hace unos años de una técnica rápida (resultados disponibles en 3-4 horas) y que, de acuerdo a la literatura médica reciente, constituye un método diagnóstico adecuado para varios alergenos.[43,44]

El comportamiento de la determinación de CD63 en basófilos correlaciona bien con las pruebas de liberación de histamina.[45] Por ello, puede ser de utilidad en algunos casos difíciles.

En la actualidad se dispone de reactivos comercializados: BASOTEST® (Orpegen Pharma. Heidelberg, Alemania), Flow-CAST® (Büllmann Laboratoires, Suiza). Otra proteína que puede servir como marcador de activación de basófilos es CD203c.

Se expresa en mastocitos, además de en otras estirpes celulares no hemáticas. Sufre el mismo proceso de aumento de expresión en membrana tras la

activación celular por alergenos. Por ello, se puede utilizar del mismo modo en las técnicas de citometría de flujo.[46]

Para la realización de las técnicas de citometría de flujo es necesario disponer de aparatos sofisticados (citómetros), habitualmente disponibles en aquellos centros que determinan las subpoblaciones linfocitarias en el seguimiento de patologías como SIDA y leucemias.

Pruebas de laboratorio para estudios funcionales. Liberación de mediadores

Son técnicas que cuantifican la liberación de mediadores por las células efectoras, basófilos fundamentalmente, a partir de cultivos de células sanguíneas incubadas con alergeno específico.

Se utilizan células purificadas de sangre periférica. En un inicio descritas como técnicas de investigación, hoy se intentan introducir en el diagnóstico clínico pero no son utilizadas en la rutina diaria.[47] Son aún técnicas caras y que requieren el empleo de sangre fresca.

El desarrollo de inmunoensayos comerciales, específicos, altamente sensibles permite la cuantificación de: histamina, triptasa, Cisteinil Leucotrienos (CisLT), prostaglandina D_2, 15-HETE. Estos mediadores se pueden cuantificar antes y después de una prueba de provocación o de un tratamiento. En los años 80 alcanzó popularidad el test de degranulación de basófilos, pero nunca ha sido totalmente validado.

Recientemente, se ha desarrollado un test comercial para cuantificar la liberación de cisteinil leucotrienos (CAST®-2000, Büllmann Laboratoires, Suiza). Permite determinar los niveles de LTC_4, LTD_4 y LTE_4 liberados tras la estimulación específica de los leucocitos de sangre periférica. Se dispone de varios grupos comerciales de alergenos para dicho ensayo (neumoalergenos, alimentos, fármacos). Diversos trabajos publicados lo estudian en distintas situaciones clínicas, y puede ser interesante si demuestran los futuros ensayos clínicos una buena correlación con la hipersensibilidad específica de los pacientes.[4-48]

CONCLUSIONES

A pesar de su antigüedad, las pruebas cutáneas siguen siendo hoy día, en unión con la historia clínica, la principal herramienta para el diagnóstico de los procesos alérgicos. En los últimos años su fiabilidad y precisión han aumentado debido a una adecuada estandarización metodológica y al aumento en la calidad de los extractos empleados. Sin embargo, no están exentas de ciertos inconvenientes, como la necesidad de eliminar antihistamínicos y la remota posibilidad de reacciones sistémicas.

El diagnóstico de la rinitis alérgica se basa en una precisa historia clínica complementada con tests cutáneos, siendo el más adecuado preferiblemente el *prick test*. En determinados casos en los que la realización de estos tests se ve dificultada por diversos factores como dermografismo, dermatitis atópica o determinados medicamentos, es cuando se deben recurrir a pruebas *in vitro* como el RAST.

En la rinitis ocupacional, las pruebas cutáneas son, en líneas generales, poco fiables, exceptuando casos de antígenos de alto peso molecular, como el látex o el polvo de granos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Weck A.** Short store of Allergological diseases and concepts in A. B Kay Allergy and allergic diseases. Blackwell Science LTD Oxford 1997;3-22.
2. **Andrew I.** Selección de extractos alergénicos para pruebas de alergia a inhalantes. Clin Otorrinolaringol Norteam 1988;1:11-23.
3. **Piette V, Bourret E, Bousquet J, Demoly P.** Prick Tests to aeroallergens: is it possible simply to wipe the device between tests? Allergy 2002;57:940-2.
4. **Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM.** Principios del diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Alergia 2ª Ed. Madrid, Mosby; 2000.
5. **Demoly P, Michel FB, Bousquet J.** In vivo methods for study of allergy. Skin tests techniques and interpretation. En: Middleton E, Reed Ch, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW eds. Allergy. Principles and Practice. St Louis: Mosby 1998;430-9.
6. **Norman PS.** In vivo methods of study of allergy. En: Middleton: Allergy principles and practice. Mosby 1983;295-302.
7. **Tabar AI, García BE.** Pruebas cutáneas. En: Soler R, Til G. Rinitis Patología Alérgica nasal. Luzan eds. Madrid 2003:21;527-50.
8. **European Academy of Allergy and Clinical Immunology.** Allergen Standarization and skin tests. Allergy 1993;48:48-82.
9. **Bernstein IL, Storms WW.** Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint task force on practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1995;75:543-625.
10. Allergen skin testing. Board of Directors. American Academy of Allergy and Immunology. J Allergy Clin Immunol 1993;92:636-7.
11. **Dykewicz MS, Fineman S.** Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81:463-8.
12. **Bousquet J et al.** Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108(5 Suppl):S147-334.
13. **Gendo K, Larson EB.** Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. Ann Intern Med 2004;140:278-89.
14. **Emanuel IA.** In vitro testing for allergy diagnosis. Otolaryngol Clin North Am 2003;36:879-93.
15. **Ishizaka K, Ishizaka T.** Physicochemical properties of reaginic antibody. 1. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gammaA- or gammaG-globulin. J Allergy 1966;37:169-85.

16. **Johansson SG, Bennich H.** Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. Immunology 1967;13:381-94.
17. **Ceska M, Lundkvist U.** A new and simple radioimmunoassay method for the determination of IgE. Immunochemistry 1972;9:1.021-30.
18. **Hamilton RG, Adkinson NF Jr.** Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2003;111(2 Suppl):S687-701.
19. **Burney P et al.** The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. J Allergy Clin Immunol 1997;99:314-22.
20. **Fraser CG et al.** Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992;30:311-7.
21. **Gleich GJ et al.** Measurement of IgE in normal and allergic serum by radioimmunoassay. J Lab Clin Med 1971;77:690-8.
22. **Bauernfeind M, Wood WG.** Evaluation of a fully mechanised immunoassay-Enzymun-Test System ES 300-and comparison with in-house methods for 8 analytes. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1993;31:165-72.
23. **Soldin SJ et al.** Pediatric reference ranges on the Abbott IMx for FSH, LH, prolactin, TSH, T4, T3, free T4, free T3, T-uptake, IgE, and ferritin. Clin Biochem 1995;28:603-6.
24. **Yuan J et al.** Highly sensitive time-resolved fluoroimmunoassay of human immunoglobulin E by using a new europium fluorescent chelate as a label. Anal Biochem 1997;254:283-7.
25. **Guaita S et al.** Evaluation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for the measurement of immunoglobulin E in an ILab 900 analyzer. Clin Chem 1999;45:1.557-61.
26. **Price CP et al.** Light-scattering immunoassay of specific proteins: a review. Ann Clin Biochem 1983;20:1-14.
27. **Yunginger JW et al.** Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 2000;105:1.077-84.
28. **Van der Zee JS et al.** Discrepancies between the skin test and IgE antibody assays: study of histamine release, complement activation in vitro, and occurrence of allergen-specific IgG. J Allergy Clin Immunol 1988;82:270-81.
29. **Dolen WK.** IgE antibody in the serum-detection and diagnostic significance. Allergy 2003;58:717-23.
30. **Malandain H.** IgE antibody in the serum - The main problem is cross-reactivity. Allergy 2004;59:229.
31. **Williams PB et al.** Are our impressions of allergy test performances correct? Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91:26-33.
32. **Soderstrom L et al.** A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases. Allergy 2003;58:921-8.
33. **Malandain H.** The clinical use of specific IgE antibody testing - a further word of caution. Allergy 2004;59:359-60.
34. **Williams PB.** Usefulness of specific IgE antibody tests: a progress report. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91:518-24.
35. **Williams PB et al.** Analytic precision and accuracy of commercial immunoassays for specific IgE: establishing a standard. J Allergy Clin Immunol 2000;105:1.221-30.
36. **Eriksson NE.** Allergy screening with Phadiatop and CAP Phadiatop in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis. Allergy 1.990;45:285-92.
37. **Montojo J, Rubio L.** Comparison of Phadiatop and skin tests in 130 patients with suspected allergic rhinitis. Acta Otorrinolaringol Esp 2003;54:540-6.

38. **Venge P.** Monitoring the allergic inflammation. Allergy 2004;59(1):26-32.
39. **Venge P et al.** Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. Clin Exp Allergy 1999;29:1.172-86.
40. **Lonnkvist K et al.** Increased eosinophil transmigration after nasal allergen challenge in children with allergic asthma and rhinitis. Allergy 2002;57:1.200-4.
41. **Klimek L, Rasp G.** Norm values for eosinophil cationic protein in nasal secretions: influence of specimen collection. Clin Exp Allergy 1999;29:367-74.
42. **Rasp G, Hochstrasser K.** Tryptase in nasal fluid is a useful marker of allergic rhinitis. Allergy 1993;48:72-4.
43. **Ebo DG et al.** In vitro allergy diagnosis: should we follow the flow? Clin Exp Allergy 2004;34:332-9.
44. **Moneret-Vautrin DA et al.** Human basophil activation measured by CD63 expression and LTC4 release in IgE-mediated food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:33-40.
45. **Lambert C et al.** Flow cytometry versus histamine release analysis of in vitro basophil degranulation in allergy to Hymenoptera venom. Cytometry 2003;52B:13-9.
46. **Hauswirth AW et al.** Recombinant allergens promote expression of CD203c on basophils in sensitized individuals. J Allergy Clin Immunol 2002;110:102-9.
47. **Crockard AD, Ennis M.** Basophil histamine release tests in the diagnosis of allergy and asthma. Clin Exp Allergy 2001;31:345-50.
48. **Demoly P et al.** Allergen-induced mediator release tests. Allergy 2003;58:553-8.

CAPÍTULO 26

Técnicas de estudio rinológico

Lidia Badía, Glenis Kathleen Scadding, Joaquim Mullol

INTRODUCCIÓN

En algunos pacientes, el diagnóstico se puede establecer basándose sólo en la historia clínica y la exploración física. En otros casos, se requieren investigaciones adicionales para confirmar o descartar un diagnóstico de presunción fundamentado en la historia clínica y la exploración física.

Entre las pruebas que se pueden solicitar, se cuentan:

- Pruebas de alergia: epicutáneas o determinaciones en sangre.
- Otras determinaciones en sangre.
- Otras pruebas de alergia: provocación nasal y frotis nasales.
- Evaluaciones de las vías respiratorias: estáticas o dinámicas.
- Evaluaciones del aparato mucociliar.
- Determinación del óxido nítrico.
- Pruebas para la detección de la fibrosis quística.

- Obtención de imágenes.
- Pruebas olfatorias.
- Pruebas para la detección de una rinorrea de LCR.
- Biopsia nasal.
- Estudios microbiológicos.
- Determinación de la calidad de vida.

Algunas de estas pruebas se describirán en otros capítulos. Las **pruebas epicutáneas** y las **pruebas de alergia en sangre** se comentan en otros capítulos.

DETERMINACIONES EN SANGRE (además de la IgE)

1. **Recuento de eosinófilos en sangre periférica / proteína catiónica eosinofílica.** La rinitis aislada, por ella misma, raramente provoca eosinofilia en sangre. Si el cuadro se asocia a asma, especialmente cuando existe un trastorno sistémico (p.ej. intolerancia a la aspirina o síndrome de Churg-Strauss), está aumentado el número de eosinófilos en sangre periférica. También es posible medir una de las principales proteínas derivadas de los eosinófilos: la proteína catiónica o PCE. No obstante, por los motivos citados arriba, no es particularmente útil para el diagnóstico de la rinitis aislada (figura 1).

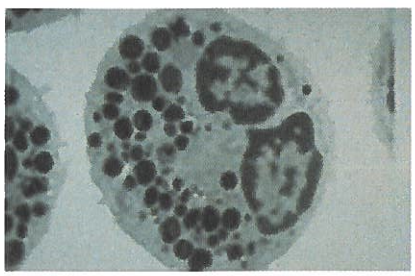


Figura 1
Imagen de la estructura de un eosinófilo por microscopía electrónica.

2. **Hemograma completo.** Esta investigación básica es necesaria en las rinitis de causa desconocida o si existen epistaxis o infecciones recurrentes. En pacientes de edad pediátrica también se debe revisar la sideremia, ya que en los niños pequeños se observan con frecuencia ferropenias que se pueden asociar a infecciones.

3. **Velocidad de Sedimentación Globular (VSG).** Se deben revisar los valores de este indicador inespecífico de la presencia de una enfermedad cuando se sospeche que la rinitis tiene una causa sistémica. También se puede utilizar para monitorizar el tratamiento en esos trastornos.

4. **Inmunoglobulinas séricas.** Los laboratorios habitualmente pueden determinar las concentraciones de IgG, IgA e IgM mediante técnicas de nefelometría en una muestra de sangre coagulada. Es importante conocer sus valores en pacientes con rinosinusitis crónica o recurrente, ya que su alteración puede ser el primer signo de una frecuente inmunodeficiencia variable que aparece en la edad adulta. La hipogammaglobulinemia (IgG <3 g/l) se puede tratar de un modo eficaz mediante suplementos de inmunoglobulinas.

Existen cuatro subtipos de IgG. La IgG 1 representa alrededor de un 60-70% de la IgG total circulante. Si sólo se determinan las cifras de IgG total, puede que pasen por alto deficiencias de los otros subtipos. Con frecuencia, la respuesta inmunitaria frente a un microorganismo determinado depende de un subtipo específico, de modo que un déficit de uno de ellos se puede asociar a un aumento de las infecciones. No obstante, los miembros de algunas familias carecen totalmente de uno de los subtipos y en apariencia no experimentan problemas.

5. **Pruebas de función tiroidea.** En las deficiencias clínicamente manifiestas y en las rinitis obstructivas no explicadas se debe solicitar una determinación de autoanticuerpos antitiroideos y unas pruebas de función tiroidea.

6. **Pruebas de función renal y hepática.** En ocasiones, los déficits inmunitarios secundarios a disfunciones hepáticas o renales cursan con rinosinusitis, por lo que en los casos no explicados se debe evaluar la función de estos órganos.

7. **Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).** En todas las vasculitis de vasos de pequeño diámetro se detectan ANCA de tipo IgG dirigidos contra autoantígenos situados en los gránulos azurófilos de los neutrófilos. Aunque los ANCA no constituyen un reflejo fiel de la presencia de una enfermedad, se considera que una elevación de cuatro veces en su título indica una recaída.

8. **Enzima Conversora de la Angiotensina (ECA).** Cuando los macrófagos locales están activados, se observa una elevación de las cifras de la ECA en plasma y en otros líquidos biológicos (p.ej. líquido cefalorraquídeo y líquido de lavado broncoalveolar). Este fenómeno se observa en enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis y la tuberculosis.

PRUEBAS DE ALERGIA

1. **Provocación con alergenos nasales.** Se describe en otro capítulo.

2. **Frotis nasales.** La obtención de frotis nasales está justificada, porque puede ser útil para determinar la presencia de un proceso inflamatorio nasal y para establecer su tipo. La técnica de los frotis es simple y rápida. El sistema Rhinoprobe® es una herramienta excelente, ya que su uso es prácticamente indoloro (figura 2). Como alternativa, se puede utilizar un cepillo bronquial pequeño. La técnica consiste en pasar el dispositivo de atrás hacia delante a lo largo del cornete inferior. El proceso se repite tres veces en una fosa nasal y luego se extiende el material obtenido en un portaobjetos, se fija mediante un criospray y se

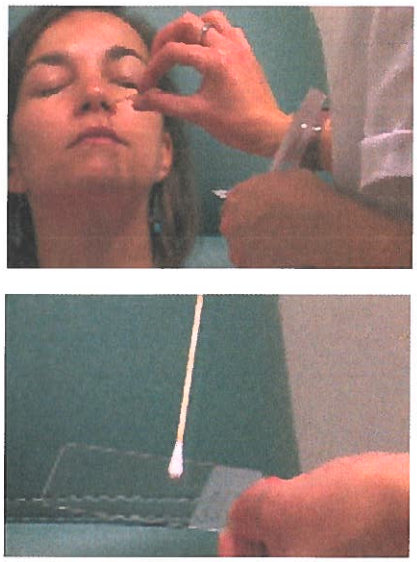


Figura 2
Técnica de citología nasal mediante frotis y su extensión en portaobjetos, previa a la fijación y contaje de la celularidad (eosinofilia, neutrofilia).
Arriba: frotis nasal.
Abajo: extensión en portaobjetos.

deja secar al aire. Luego se deben examinar cuidadosamente las preparaciones obtenidas mediante microscopía óptica. Es preferible que el responsable de ello tenga experiencia en citologías. Es un proceso que requiere tiempo, ya que se deben contar varios cientos de células por cada preparación.

Nuestros estudios sugieren que los resultados obtenidos pueden diferir para ambas fosas nasales, posiblemente debido a que el ciclo nasal limita la entrada de alergenos en uno de los lados. El contenido celular de los frotis varía en función de circunstancias como las infecciones, los irritantes y la exposición a alergenos, de modo que en los periodos asintomáticos estas pruebas pueden ser negativas.

Interpretación

Eosinofilia nasal. Diversas autoridades sugieren que se considere que existe eosinofilia cuando la proporción de eosinófilos en los frotis nasales sea del 5-25%. Se observa en los sujetos alérgicos y en el "Síndrome de Rinitis No Alérgica con Eosinofilia" o NARES. Este cuadro se suele asociar a hiperreactividad bronquial. Además, se cree que es un precursor de la poliposis nasal y, posiblemente, de la intolerancia a la aspirina. No obstante, como la alergia nasal sí que se da, podría ser un nombre inapropiado en el caso de algunos pacientes.[1] Un motivo para controlar los frotis nasales es que la presencia de secreciones ricas en eosinófilos sugiere que se responderá a los corticoides tópicos nasales.

Otras células. Aunque normalmente los neutrófilos se asocian a las infecciones bacterianas, se puede observar una cierta elevación de sus cifras en las enfermedades alérgicas. Es frecuente observar bacterias en los frotis nasales. Su forma y sus características tincionales dan pistas acerca de su posible identidad. Las células escamosas pueden estar notablemente alteradas en los pacientes que presentan síntomas nasales relacionados con el trabajo (p.ej. trabajadores de los astilleros). En los pacientes afectados por infecciones víricas se observa ciliocitoforia. No es infrecuente la presencia de hongos en los frotis nasales, aunque no está clara su relevancia, ya que es posible cultivar microorganismos fúngicos a partir de las fosas nasales de prácticamente todas las personas.

De todo lo expuesto, se puede extraer la conclusión de que los frotis nasales no siempre son adecuados para la evaluación sistemática de los pacientes con rinitis. Su uso está necesariamente restringido por el tiempo y el personal que se pueda dedicar a la evaluación citológica. Su principal utilidad reside en la evaluación de los pacientes cuya rinitis sea difícil de clasificar, así como en los ensayos clínicos sobre tratamiento o exposición a alergenos o sobre su tratamiento como medida de respuesta.

EVALUACIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO NASAL

La rinomanometría y la rinometría acústica, ya sean estáticas o dinámicas, exceden el ámbito del presente capítulo.

EVALUACIÓN DEL APARATO MUCOCILIAR

a) Aclaramiento mucociliar

Prueba de la sacarina. Se le pide al paciente que se suene. Bajo observación directa y con la ayuda de unas pequeñas tenacillas, se coloca la cuarta parte de un comprimido de sacarina en el borde medial del cornete inferior, más o menos 1 cm por detrás de su borde anterior. El paciente debe tragar aproximadamente una vez por minuto y avisar tan pronto como note cualquier sabor. No se especifica la naturaleza del sabor, de modo que se le puede pedir al paciente que indique la sensación cualitativa. En individuos normales, el tiempo de aclaramiento de la sacarina es inferior a 20 minutos. En las enfermedades que cursan con una alteración del aclaramiento mucociliar, como la Discinesia Ciliar Primaria (DCP)[2] y la fibrosis quística, y en los estados infecciosos crónicos o en el resfriado vírico agudo, se observan tiempos más prolongados.

Pruebas isotópicas. También es posible utilizar una partícula marcada radiactivamente y seguir su progreso mediante una gammacámara. No obstante, esta técnica es cara, implica el uso de radiaciones y no está disponible en la mayoría de los hospitales.

b) Frecuencia del batido ciliar

Para medir la frecuencia del batido ciliar, se utilizan preparaciones microscópicas selladas. Para confeccionarlas, se aplica un delgado borde de grasa alrededor de un cubreobjetos con la ayuda de una jeringa de 5 ml y una punta de pipeta, de modo que se forme un pocillo. Luego, se transfiere el epitelio al cubreobjetos mediante una pipeta Pasteur y se coloca cuidadosamente un portaobjetos encima, eliminando el aire y sellando la preparación. Seguidamente, la preparación sellada se incuba a 37°C durante diez minutos para que la muestra se asiente y se equilibre. La frecuencia del batido ciliar se mide mediante una técnica fotométrica (Dalmann y Rylander, 1962). Las preparaciones se mantienen a 37°C en una platina caliente controlada electrónicamente y se observan mediante un microscopio de contraste de fases Leitz Dialux 20 a 320 aumentos. Se elige una tira de epitelio con cilios móviles y se colocan estos últimos, de modo que interrumpan el paso de luz a través de un pequeño diafragma conectado a un fotómetro para microscopía Leitz MPV. El movimiento ciliar interrumpe el paso de la luz hacia el fotómetro, lo cual genera una señal electrónica que se convierte en la frecuencia del batido en hercios (Hz).[2] La discinesia ciliar se define

como la ausencia del patrón coordinado normal del batido ciliar o la observación de una apariencia rígida. Esta determinación requiere mucho tiempo y un costoso equipo. También se necesita una cierta preparación técnica. Cuando se observan en la platina de un microscopio y se calientan a 37°C, la mayoría de los cilios bate a 12-16 Hz. La frecuencia del batido es inferior a temperatura ambiente. Tras cuatro horas de cultivo, los cilios pierden gradualmente su capacidad para batir y las determinaciones se vuelven imprecisas.

c) Microscopía electrónica de la ultraestructura ciliar

Cuando se han observado alteraciones en el aclaramiento mucociliar y en la frecuencia del batido ciliar, es necesario llevar a cabo un estudio de los cilios mediante microscopía electrónica para averiguar si existen defectos ultraestructurales característicos de una Discinesia Ciliar Primaria (DCP).

Las muestras se procesan como mínimo 24 horas después de su obtención y fijado. Se seleccionan al azar cortes de la tira epitelial y se observan los cortes transversales de los cilios a 30.000 aumentos. Se identifican y cuentan las alteraciones de los microtúbulos, los cilios compuestos y los brazos de dineína. En las secciones transversales de las muestras se determina la presencia de brazos de dineína sólo internos, sólo externos o de ambos tipos, la ausencia de brazos de dineína de ambos tipos y la presencia de defectos asociados en las espículas radiales.

d) Cultivo en gota colgante

Jorissen (2000)[3] ha sugerido que es posible que con la observación de los cilios obtenidos directamente de la nariz se obtengan resultados poco precisos, ya que las infecciones pueden provocar no sólo descensos en el batido ciliar, sino también lesiones ultraestructurales que se atribuyan erróneamente a la presencia de problemas primarios. Este autor defiende que, mediante el uso de preparaciones en gota colgante, se cultiven los cilios en un entorno estéril durante tres semanas. En este periodo, todos los cilios con alteraciones secundarias recuperan su morfología normal. Al cabo de tres semanas, se observa la muestra mediante microscopía electrónica para detectar los cilios normales.

e) Óxido nítrico

Las elevaciones del óxido nítrico en el tracto respiratorio inferior indican la existencia de algún tipo de proceso inflamatorio. Las cifras de óxido nítrico obtenidas en las fosas nasales normales son muy variables y las medidas en fosas nasales patológicas pueden encontrarse dentro de los límites de la normalidad. Sin embargo, su determinación puede ser útil en dos sentidos: a) los valores muy bajos pueden indicar la presencia de DCP o de una obstrucción nasal extrema, con frecuencia debida a una poliposis de grado III; y b) los valores elevados sugieren que existe una inflamación nasal y también que los orificios de drenaje y los meatos son permeables.

El óxido nítrico tiene propiedades antivíricas y antibacterianas, y desempeña un papel fundamental en la inmunidad innata. Recientemente, se ha descubierto que este compuesto estimula la movilidad ciliar y que está ausente o en concentraciones muy reducidas en la discinesia ciliar primaria.

Determinación: en nuestro laboratorio, medimos las concentraciones de óxido nítrico (partes por cada mil millones) en aire nasal y en aire exhalado mediante un analizador de óxido nítrico gaseoso Logan Sinclair LR 200, según las recomendaciones de Kharitonov, et al. (1997).[4] El sujeto se sienta y se relaja, y se le inserta una sonda en una fosa nasal. Entonces, se le pide que inspire profundamente y que aguante la respiración, de modo que el paladar blando se mantenga cerrado mientras se lleva a cabo la determinación del óxido nítrico.

f) Pruebas para la detección de la fibrosis quística

Las infecciones sinusales y pulmonares pueden indicar la existencia de una fibrosis quística. La presencia de pólipos nasales en niños pequeños o de antecedentes de la enfermedad en un hermano o en uno de los padres, o de signos de insuficiencia pancreática exocrina debe instar a la realización de pruebas específicas. La frecuencia y la gravedad de la sintomatología y las complicaciones de la fibrosis quística pueden variar considerablemente.

La prueba del sudor sigue siendo el método de referencia para la confirmación o la exclusión del diagnóstico de fibrosis quística. Idealmente, se debe llevar a cabo cuando el paciente esté estable y bien hidratado, no presente enfermedades agudas y no reciba tratamiento con mineralocorticoides. La única técnica aceptable es la de la prueba del sudor por iontoforesis cuantitativa con pilocarpina. Normalmente, se puede realizar en el departamento de Pediatría local. La presencia de unas concentraciones de cloruro >60 mmol/l es compatible con el diagnóstico de una fibrosis quística. También se puede estudiar el ADN para buscar mutaciones relacionadas con la etiología de la fibrosis quística en cada gen CFTR. Otra prueba consiste en la determinación de la diferencia de potencial transepitelial nasal. El epitelio senopulmonar regula la composición de los líquidos que recubren la superficie de las vías respiratorias mediante el transporte de iones como el sodio y el cloruro. Este transporte activo genera una diferencia de potencial eléctrico transepitelial que se puede medir y que en pacientes con fibrosis quística es mayor que en individuos normales.[5] Cuando se evalúan casos atípicos, puede ser útil la práctica de una Tomografía Axial Computarizada (TAC), ya que la obtención de resultados normales en ésta y en las radiografías convencionales va muy en contra del diagnóstico de fibrosis quística. En casi todos los pacientes se observa una opacificación homogénea de los senos paranasales

(especialmente los maxilares) después de la infancia. La presencia de desviación medial bilateral de la pared nasal lateral y de desmineralización de la apófisis unciforme es particularmente específica de la fibrosis quística.

Las **pruebas de obtención de imágenes y olfatorias** se describen en otros capítulos.

PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

La presencia de una rinorrea unilateral o que aparezca principalmente al levantarse por la mañana y al inclinarse hacia delante sugiere la posibilidad de una fuga de líquido cefalorraquídeo. La precisión del diagnóstico de este cuadro ha mejorado gracias a la determinación electroforética no invasiva de la presencia de β_2-transferrina en las secreciones nasales, ya que este compuesto prácticamente sólo se encuentra en el LCR. Los elevados índices de especificidad y de sensibilidad de la prueba radican en que el bajo contenido en ácido siálico de la β_2-transferrina retrasa su movilidad en los geles de electroforesis en comparación con la de la β_1-transferrina.[6] La prueba lleva alrededor de cinco horas, requiere 110 minutos de trabajo de un técnico y cuesta entre 150 y 300 euros.

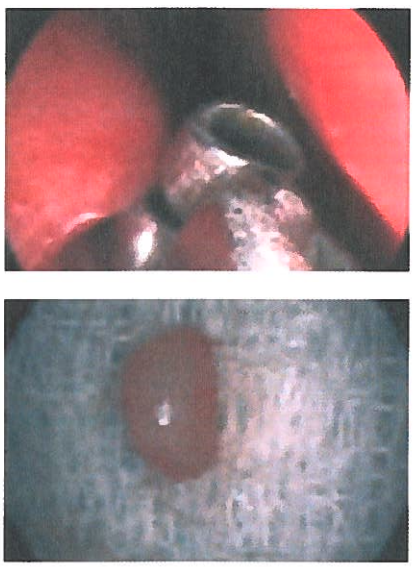


Figura 3
Las biopsias de mucosa nasal o de pólipos nasales pueden ser de gran utilidad en el diagnóstico y sobre todo en estudios de investigación.
Arriba: pinza biopsia.
Abajo: pieza de biopsia.

BIOPSIA NASAL

Raramente se necesita un diagnóstico histológico de la rinitis. Las biopsias nasales no suelen ser útiles en pacientes en los que se sospeche de la presencia de una enfermedad granulomatosa o vasculítica, ya que en ellas se tienden a observar sólo cambios inflamatorios inespecíficos y con frecuencia su valoración se ve complicada por la presencia de hemorragias, incluso cuando las muestras se han obtenido en localizaciones claramente afectadas (figura 3). No obstante, si se sospecha de la presencia de una rinosinusitis fúngica alérgica, se debe enviar todo el material al laboratorio con instrucciones para la realización de un estudio micológico específico. Igualmente, se deben estudiar histológicamente todos los pólipos por si existiera una neoplasia maligna rara subyacente.

MICROBIOLOGÍA

Los frotis nasales están invariablemente infectados por múltiples organismos, ya que la cavidad nasal no es estéril. Si en un consultorio se pretende identificar el microorganismo causante de una rinosinusitis, se debe obtener una muestra del meato medio con la ayuda de un endoscopio. Los frotis nasales son útiles en el caso de los pacientes con inmunodeficiencias, especialmente si toman una pauta de profilaxis con antibióticos, para orientar el trata-

miento futuro. No está claro que sus resultados sean relevantes para el tratamiento de los pacientes no inmunodeprimidos, ya que en ellos la etiología primaria de la rinosinusitis puede ser inflamatoria en lugar de infecciosa.

CALIDAD DE VIDA

La reciente apreciación de que la rinosinusitis afecta de un modo importante a la calidad de vida ha conducido a que se incluyeran instrumentos para su determinación en los ensayos clínicos. El formulario abreviado de 36 elementos (SF-36) es un cuestionario genérico que se puede utilizar para comparar valores entre distintas enfermedades. Entre los instrumentos específicos, se cuentan el RQLQ y el SNOT 20. Todos ellos se pueden rellenar en la sala de espera del consultorio tras una breve explicación. Todos tienen el inconveniente de que la percepción de los síntomas se puede ver alterada por otras circunstancias de la vida.[7]

BIBLIOGRAFÍA

1. **Powe DG, Jagger C, Kleinjan A et al.** "Entopy": localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. Clin Exp Allergy 2003;33:1.374-9.
2. **Greenstone M, Cole PJ.** Primary ciliary dyskinesia. Arch Dis Child 1984;59:704-6.
3. **Jorissen M, Willems T, Van der Schureren B, Verbeken E.** Secondary ciliary dyskinesia is absent after ciliogenesis in culture. Acta Otorhinolaryngol Bel 2000;54:333-42.
4. **Kharitonow S, Alving K, Barnes PJ.** Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J 1997;10:1.683-93.
5. **Rosenstein BJ.** Diagnostic methods. In: Hobson ME, Geddes DM, eds, Cystic fibrosis. Arnold, 2000.
6. **Arrer E, Gibitz HJ.** Detection of beta 2 transferrin with agarose gel electrophoresis, immunofixation and silver staining in cerebrospinal fluid, secretions and other body fluids. J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:113-6.
7. **Scadding GK, Lund VJ.** Investigative Rhinology. London. Taylor and Francis. 2004.

SECCIÓN IV

El olfato / la olfación

CAPÍTULO 27

El olfato. Premio Nobel de Medicina 2004

Joaquim Mullol, Concepció Marín

INTRODUCCIÓN

Para la comunidad médica, los otorrinolaringólogos, y en especial los rinólogos, el 2004 ha sido el año en el que, por fin, la investigación sobre el sentido del olfato ha sido reconocido con su primer Premio Nobel. El lunes 4 de Octubre de 2004, la Academia Sueca decidió premiar a los investigadores norteamericanos Linda Buck y Richard Axel (figura 1) con el Nobel de Medicina o Fisiología por los trabajos que llevaron al descubrimiento de la familia de genes que codifican las proteínas receptoras del olfato, y sobre todo por un trabajo firmado por ambos autores y que fue publicado en 1991 en la prestigiosa revista *Cell*.[1]

EL SENTIDO DEL OLFATO

El olfato, junto a los otros sentidos, vela por nosotros dando a nuestro cerebro la información necesaria para movernos en el mundo que nos rodea. Estamos acostumbrados a hablar de buenos o malos olores, a apreciar el olor de una comida incluso antes de verla, a detectar el olor de los alimentos en putrefacción sin tan siquiera abrir la tapa del contenedor de basuras o a reconocer los perfumes o el olor personal de un ser querido.[2] No obstante, no siempre nos damos cuenta de la importancia de este sentido.

Linda Buck

Richard Axel

Figura 1
Richard Axel y Linda Buck, galardonados con el premio Nobel de Medicina o Fisiología 2004.

Pero la historia de este sentido empieza mucho tiempo atrás, hace casi 3.500 millones de años cuando, durante la aparición de la vida en la Tierra, las primeras células desarrollaron ya un sentido químico para percibir la información que les llegaba de su entorno. El olfato es pues el sentido más primitivo y el primero en aparecer en la escala evolutiva, representando durante millones de años una función relevante y vital para los organismos vivos. Tras evolucionar en los peces, el olfato se separa anatómicamente del gusto en los anfibios hace 400 millones años. Las plantas utilizan el olor de sus flores para atraer insectos para diseminar su polen y fertilizar otras plantas. Los insectos sociales como las hormigas se reconocen y se orientan por el olor, mientras otros como los mosquitos seleccionan a sus presas también por el olor. Los machos de algunas mariposas perciben el olor de las hembras (feromonas) a varios kilómetros de distancia, mientras algunos peces como el salmón reconocen por el olor rutas fluviales para la puesta de sus huevos (figura 2). Perros y leones usan sus fluidos corporales para marcar y defender su territorio. Los mamíferos reconocen por el olor a sus hijos. Los carnívoros, como los leones o los guepardos, localizan a sus presas por el olor, mientras los herbívoros también detectan a sus depredadores mediante este sentido.

A lo largo de nuestra evolución, los hombres y las mujeres hemos aprendido a asociar los olores con situaciones *agradables,* a limpio o a humedad, así

Figura 2
Para los insectos, el olfato es de suma trascendencia tanto para su alimentación como para su comunicación. Entre los mamíferos, el perro destaca también por su gran capacidad olfativa.

como a sensaciones de *rechazo,* a alimentos en mal estado, de *miedo* al fuego o a los depredadores, de *atracción* a las flores y perfumes o a los seres amados, o de *recuerdo* a una escena de nuestra infancia evocada vívidamente por un olor (figura 3). Nuestro olfato sufre una fase importante de aprendizaje hasta los 20 años, manteniéndose estable hasta los 40 años y empezando a decaer a partir de los 50. Numerosos estudios han demostrado que las mujeres tienen mejor olfato y al envejecer lo pierden en menor grado que los hombres. Es además un sentido con numerosas interconexiones con los centros de la memoria y de las emociones.

Figura 3
En la especie humana, el olfato es de gran importancia sobre todo en aspectos lúdicos como el disfrute de la comida, la bebida o los perfumes.

Aunque en los seres humanos la pérdida del olfato no representa una alteración tan vital como en los animales, puede crear importantes trastornos alimentarios, afectivos e incluso de seguridad con una importante afectación de la calidad de vida en quien la padece. Los resultados preliminares de un estudio epidemiológico reciente (OLFACAT, 2003), realizado en una amplia muestra de la población general catalana, demuestran que un 0,5% de nuestra población presenta una pérdida total (anosmia), mientras un 17% presenta una pérdida parcial (hiposmia) del sentido del olfato (figura 4).

LA HISTORIA DE UN PREMIO NOBEL

La Fisiología y la Medicina han dado pasos de gigante en los últimos 100 años y quizás sea la genética y la reciente secuenciación del genoma humano los que mejor caractericen estos avances. Como decía Santiago Ramón y Cajal, el éxito en la investigación médica es consecuencia de una inteligencia mediana y de mucho trabajo, pero también lo es de todos aquellos que

Figura 4
Esquema de la presentación del estudio OLFACAT (estudio del olfato en la población catalana) publicado en El Periódico de Catalunya en su edición del domingo 21 de diciembre de 2003.

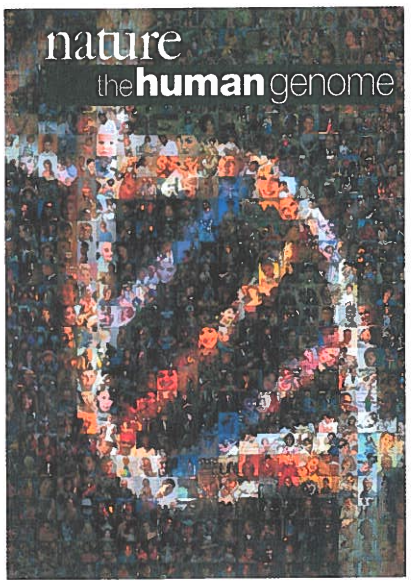
han trabajado previamente y consolidado nuestro conocimiento. Por ello, es de gran importancia destacar aquellos estudios que han sido determinantes para poder llevar a cabo la investigación sobre los genes del olfato, desde los guisantes de Mendel hasta la secuenciación del genoma humano, pasando por la doble hélice del ADN (tabla 1).[3]

Las leyes de la herencia habían sido descritas por Gregorio Mendel en 1866, pero no fue hasta casi 100 años después que James Watson y Francis Crick publicaron en la revista *Nature* (1953) su famoso trabajo sobre la estructura en "doble hélice" del ADN, por lo que recibieron el Nobel en 1962.[4] El descubrimiento por Arthur Kornberg de la polimerasa del ADN, la enzima encargada de la duplicación del ADN, le proporcionó el premio Nobel en 1959, premio compartido con Severo Ochoa por sus trabajos en la síntesis de los ácidos nucleicos. El descubrimiento por Howard Temin y David Baltimore de la transcriptasa inversa, la enzima que convierte las moléculas de ARN en moléculas de ADN complementario, base de la tecnología del ADN recombinante, fue premiado con el Nobel en 1975. Frederik Sanger recibió el premio en 1958 por sus trabajos en la secuenciación de proteínas y lo volvió a recibir en 1980, junto a Walter Gilbert y Paul Berg, por sus trabajos en la

secuenciación del ADN. El descubrimiento del código genético, los 64 codones que determinan el paso de ARN mensajero a aminoácidos y a la formación de proteínas, proporcionó a Har Khorana y Marshall Nirenberg el premio Nobel de 1968. En 1983, Kary Mullis inventa la técnica de la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), que permite multiplicar un número mínimo de moléculas de ADN a cantidades detectables, por lo que recibió el Nobel en 1993.

Tabla 1. Principales investigaciones y descubrimientos en el campo de la genética, precursores del Nobel 2004 a los genes del olfato

Descubrimiento	Investigadores	Premio Nobel
Leyes de la herencia en el guisante (1866)	Gregorio Mendel	—
Estructura del sistema nervioso	Ramón y Cajal Santiago Camilo Golgi	1906
Estructura en "doble hélice" del ADN (1953)	James D. Watson Francis H.C. Crick Maurice H.F. Wilkins	1962
Secuenciación de proteínas (insulina)	Frederick Sanger	1958
Polimerasa del ADN (síntesis del ADN)	Arthur Kornberg Severo Ochoa	1959
Código genético (de ARNm a proteínas)	Har G. Khorana Marshall W. Nirenberg	1968
Transcriptasa inversa (de ARN a ADNc)	Howard M. Temin David Baltimore	1975
ADN recombinante	Frederick Sanger Walter Gilbert Paul Berg	1980
Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)	Kary Mullis	1993
Secuenciación del genoma humano (2001)	Proyecto Genoma Humano (PGH) Celera Genomics	—
Familia de genes que codifican los receptores olfatorios (1991)	Linda Buck Richard Axel	2004



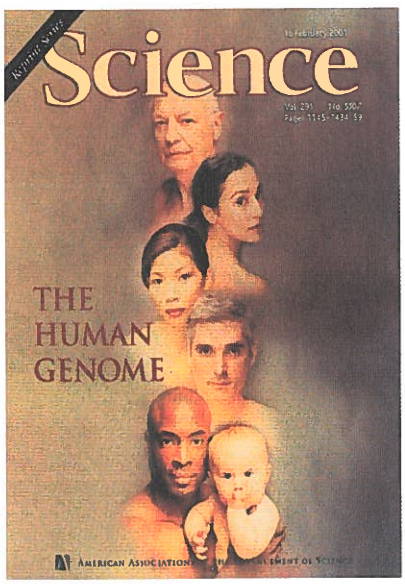


Figura 5
Cubiertas de los números de las revistas *Nature y Science* que en febrero de 2001 publicaron conjuntamente los resultados iniciales del genoma humano.

En febrero de 2001 se publica, conjuntamente en las revistas *Science* y *Nature*, el fruto del trabajo de más de 10 años en la secuenciación del genoma humano realizado por dos grupos independientes: uno público e internacional liderado por los NIH americanos (Proyecto Genoma Humano), y uno privado liderado por Creig Venter (Celera Genomics)[5,6] (figura 5). Como fruto de este trabajo conocemos hoy en día el genoma no sólo del *Homo sapiens* (30.000 genes distribuidos en 23 cromosomas y constituido por 3.100 millones de pares de bases), sino también de otros seres vivos como la bacteria *Escherichia coli* (4.000 genes), la mosca *Drosophila melanogaster* (14.000 genes) o el gusano *C. elegans* (20.000 genes).[3,7]

Antes de los años 90 se conocía la localización de la mucosa olfatoria en el techo de las fosas nasales, sus pigmentos e incluso las células que la formaban (figura 6). También se conocía la anatomía de las vías olfatorias y la localización de algunos centros olfatorios. Pero poco se sabía del mecanismo real por el que las moléculas olorosas se codificaban en impulsos nerviosos y cómo este paso era regulado. No obstante, en los años 80 se realizaron ciertos avances en el conocimiento de la fisiología del olfato que irían preparando el terreno: se obtuvo y almacenó ADN de mucosa olfatoria en bibliotecas de genes y se demostró que al estimular cultivos de células olfatorias aumentaba el AMP cíclico, un segundo mensajero que mediaba la estimulación de receptores adrenérgicos y colinérgicos ligados a proteína G.

Todos los descubrimientos citados anteriormente fueron necesarios para que a finales de los años 80, en la Universidad de Columbia de Nueva York, Linda Buck y Richard Axel realizaran, empleando diferentes técnicas de biología molecular (PCR, enzimas de restricción, secuenciación de ADN, *northern blot*), una serie de brillantes experimentos con el objetivo final de descubrir

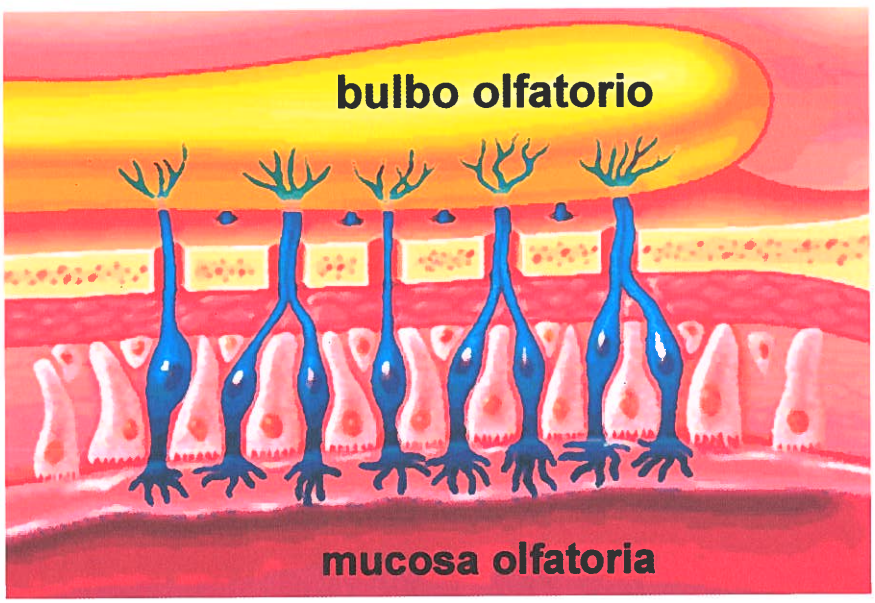


Figura 6
Estructura de la mucosa olfatoria y del bulbo olfatorio.

el mecanismo del olfato (figura 7). Primero, observaron que el ARN obtenido del epitelio olfativo de rata contenía una gran familia de genes que podían oscilar entre 70 y 200. Al comparar estos productos génicos con las bibliotecas de genes (Genebank) vieron que correspondían a genes (olfatorios). El segundo paso fue secuenciar las proteínas de algunos de estos genes. Como resultado, obtuvieron una serie de proteínas con 7 dominios transmembrana (figura 8), similares a otros receptores ya conocidos como los receptores adrenérgicos y colinérgicos. Observaron que en estas proteínas existía una gran variabilidad en la presencia de aminoácidos, sobre todo en los dominios 3, 4 y 5, lo cual podría explicar una enorme variabilidad de control génico. A continuación, demostraron que la expresión de una mezcla de estos ARN mensajeros de genes olfatorios se producía sólo en células obtenidas de mucosa olfatoria, pero no de cerebro, riñón, hígado, corazón, pulmón, ovario, retina o bazo. Así pues, una gran familia de genes codificaba una amplia variedad de receptores del olfato, los cuales tenían una

Figura 7
Linda Buck y Richard Axel en su laboratorio de la Universidad de Columbia de Nueva York, a principios de los años 90.

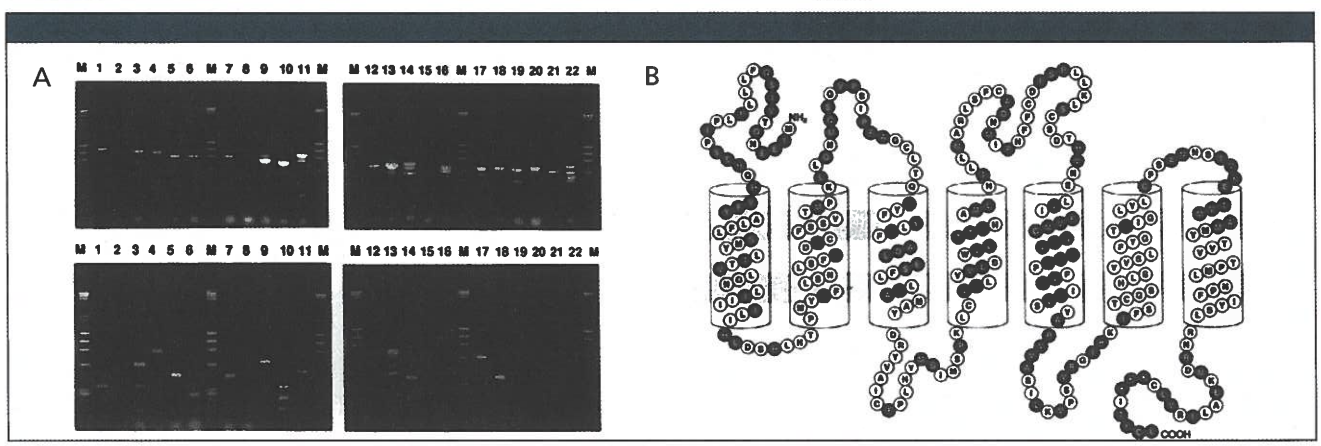


Figura 8
Trabajo de Linda Buck y Richard Axel publicado en la revista *Cell* en 1991. A) Secuenciación de los primeros 18 genes que codifican los receptores del olfato; B) Variabilidad en la presencia de aminoácidos, sobre todo en los dominios 3, 4 y 5 de los receptores 7-transmembrana del olfato.

estructura 7-transmembrana y su activación produciría, como los otros de su tipo, una cascada de eventos intracelulares que empezaría con la activación de la proteína G y el aumento de los niveles de AMPc (por activación de la adenil-ciclasa) para llegar a producir una apertura de los canales iónicos y una activación de las neuronas olfatorias. Finalmente, este importante trabajo fue publicado en 1991 en el número de abril de la revista *Cell*[1] (figura 9).

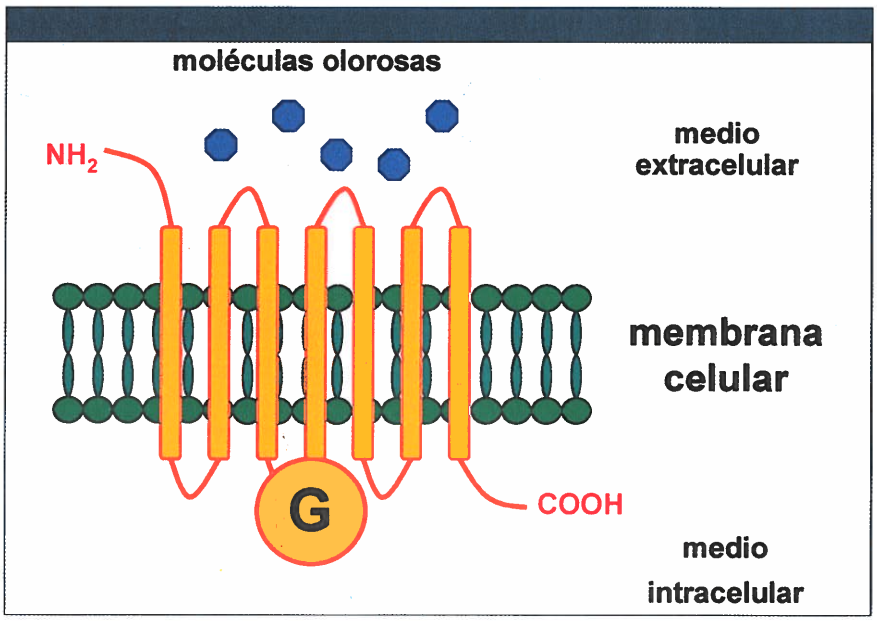


Figura 9
Estructura tipo del receptor olfativo, del tipo 7-transmembrana ligado a proteína G, responsable de la detección y percepción de las sensaciones olfativas.

A partir de entonces y durante los años 90, Linda Buck y Richard Axel siguieron investigando, aunque por separado y con otros investigadores, los mecanismos del olfato: éste estaba regulado por una superfamilia de más de 1.000 genes y las neuronas olfatorias expresaban sólo un tipo de receptor olfativo. Se estableció entonces la teoría denominada "de la llave y el candado" por la que cada receptor olfativo respondería sólo a una o unas pocas sustancias olfatorias. En 2001,[8] Zozulya et al. publican un estudio en la revista *Genome Biology* en el que describen que aunque existen más de 1.000 genes sólo se expresan 347 proteínas receptoras del olfato. En 2003,[9] Gilad et al. en *Proceedings of the National Academy of Science (PNAS)* demuestran que en el ser humano más del 60% de los genes del olfato no son funcionales (pseudogenes), a diferencia del perro o del ratón, en los que el número de pseudogenes no supera el 20%.

Parecía lógico pensar que la Academia Sueca acabaría pues concediendo el premio Nobel a los estudios sobre los mecanismos del olfato, y en este campo Linda Buck y Richard Axel tenían las mayores posibilidades. Pero en 1996[10] el investigador francés Luca Turin, que trabajaba en el University College de Londres, publicó un artículo en la revista *Chemical Senses* en el que presentaba una hipótesis "vibratoria" del olfato en contraposición a la

teoría de la forma (molécula-receptor) oficial en el mundo científico. Su teoría estaba basaba en ideas previas de Dyson (1938) y Wright (años 70) que establecían que el olfato se comportaría como un espectroscopio (similar a la vista o el oído) y en la que los receptores del olfato no responderían a la forma de la molécula olorosa, sino a su vibración. Para ello, realizó una serie de experimentos en los que exponía que dos sustancias de forma química muy similar pero de diferente vibración olían diferente y que dos sustancias de forma química diferente pero similar vibración olían igual. No obstante, la crítica principal era que este estudio se basaba en la experiencia personal, Luca Turin era un perfumista aficionado, pero sin demostrarse en voluntarios mediante un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo.

La emisión por la BBC de un documental sobre el olfato y la teoría vibratoria y la publicación en 2002[11] del libro de Chandler Burr *The Emperor of Scent* (El Emperador del Olfato) hizo más publicidad a Luca Turin, quien no había seguido investigando a fondo su hipótesis, que el trabajo y publicaciones científicas de numerosos investigadores del olfato. En abril de 2004[12] dos investigadores de la Universidad Rockefeller de Nueva York, A. Keller y L.B. Vosshall, publican en la revista *Nature Neurosciences* un estudio en el que investigan en varias docenas de voluntarios cada uno de los puntos de la hipótesis establecida por Turín, y en el que concluyen que la hipótesis "vibratoria" no ha podido ser demostrada en la población general.

En realidad, sólo los miembros del Comité de la Academia Sueca saben la importancia o no que ha tenido la publicación del artículo de Keller y Vosshall para que el 4 de octubre de 2004 se hiciera pública la concesión del Premio Nobel de Medicina o Fisiología del año 2004 a dos de los investigadores pioneros en el descubrimiento de la familia de genes que codifican los receptores olfatorios: Linda Buck y Richard Axel.

RESUMEN

Aunque en los últimos 15 años se ha avanzado mucho en el conocimiento de la fisiopatología del olfato, todavía sigue siendo un sentido olvidado, que aún merece poco interés por parte de los médicos y a cuya investigación prácticamente no se dedican recursos. Todavía queda mucho por hacer en esta larga historia del olfato para poder contestar a numerosas preguntas como por qué somos capaces de oler 10.000 olores con menos de 400 receptores, por qué las células olfatorias se reproducen con facilidad mientras otras neuronas no lo hacen, o por qué oliendo un jersey de nuestro abuelo somos capaces de recordar no sólo esa tarde de paseo con él por el campo sino que el olor es capaz de evocar incluso la emoción que sentíamos ese remoto verano, cuando teníamos sólo diez años.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Buck L, Axel R.** A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell 1991;65:175-87.
2. **Vroon P.** La seducción secreta. Psicología del olfato. Los 5 sentidos, Tusquets Editores, Barcelona, 1999.
3. **Watson JD.** ADN. El secreto de la vida. Santillana Ediciones Generales SL, Madrid, 2003.
4. **Watson JD.** La doble hélice. Biblioteca Científica, Salvat, Barcelona, 1987.
5. **International Human Genome Sequencing Consortium.** Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001;409:860-921.
6. **Venter JC, Adams MD, Myers EW et al.** The Sequence of the Human Genome. Science 2001;291:1.304-51.
7. **Ridley M.** Genoma. La autobiografía de una especie en 23 capítulos. Santillana Ediciones Generales SL, Madrid, 2001.
8. **Zozulya S, Echeverri F, Nguyen T.** The human olfactory receptor repertoire. Genome Biology 2001;2:1-12.
9. **Gilad Y, Man O, Pääbo S, Lancet D.** Human specific loss of olfactory receptor genes. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:3.324-7.
10. **Turin L.** A spectroscopic mechanism for primary olfactory reception. Chem Senses 1996; 21:773-91.
11. **Burr C.** El emperador del perfume. RBA, Barcelona, 2004.
12. **Keller A, Vosshall LB.** A psychophysical test of the vibration theory of olfaction. Nat Neurosci 2004;7:337-8.

CAPÍTULO 28

Anatomía y fisiología del olfato

Isam Alobid, Alfonso García, Josep Manel de Haro

INTRODUCCIÓN

El sentido del olfato es uno de los más antiguos y vitales para los organismos vivientes. La olfacción permite que los vertebrados y otros organismos vivos con receptores olfatorios identifiquen tanto la comida como la pareja, proporcionándonos placer sensual y advirtiéndonos de peligros como comidas en mal estado, peligros químicos, etc.[1]

Tanto en humanos como en animales, el olfato es uno de los sentidos más importantes mediante el cual el medioambiente se comunica con nosotros. Los sentidos del hombre están diseñados para percibir sólo secciones concretas y específicas del espectro universal de estímulos que lo rodean; sus capacidades sensitivo-sensoriales están limitadas a zonas concretas de cada tipo de estímulos, para las cuales está programado. En el hombre, el olfato se encarga de detectar las características físicas o de somatosensorialidad (temperatura, tacto, molestia, dolor, posición, frescor, calidez, cosquilleo, etc.) y las características químicas o de quimiosensorialidad (olor a manzana, cereza, vainilla, etc.).

Todo odorivector tiene la doble característica de la quimiosensorialidad y la somatosensorialidad, que es recogida en las fosas nasales y conducida al SNC, donde se procesa en tres grandes zonas (artificiales):

a) Cerebro anterior (delante del tálamo) con las áreas más importantes del olfato, que constituyen el rinencéfalo o paleopalio o lóbulo olfatorio primitivo, con los centros procesadores principales del olfato (bulbo olfatorio, núcleos olfatorios, hemisferios frontales).

b) Cerebro medio (alrededor del tálamo) o arquipalio: derivado cortical más antiguo, donde las funciones olfatorias se relacionan con los centros neurológicos de supervivencia, experiencias, emociones, sentimientos (circunvolución del cuerpo calloso, el hipocampo).

c) Cerebro posterior (detrás del tálamo), que vincula función olfatoria y la coordinación muscular (orientación cefálica en actitud de rastreo), como es el cerebelo.

ANATOMÍA

El estudio anatómico del olfato conlleva conocimientos de la mucosa olfatoria, del I^{er} par craneal que nos proporciona la percepción de cantidad y calidad de los olores, del V^{o} par que nos proporciona la percepción táctil de los olores, del nervio de Jacobson u órgano vomeronasal vinculado con las feromonas y del nervio terminalis, de posible vinculación con el sistema neuroendocrino.

Mucosa olfatoria

Los olores son detectados por la nariz por células receptoras especializadas denominadas neuronas receptoras olfatorias. Las células olfatorias son neuronas bipolares que se encuentran en el epitelio nasal y tienen la característica particular de que pueden regenerarse.

El epitelio olfatorio tiene una superficie de 2-3 cm^2 y está localizado en la cara inferior de la lámina cribosa, la cara interna de los cornetes superiores y la parte superior del tabique (figura 1).[2] Esta región contiene el epitelio sensorial o epitelio olfatorio, que está cubierto por moco. El epitelio olfatorio contiene las células receptoras (unos 10 millones en el ser humano), que poseen un agrandamiento terminal que se proyecta hacia la superficie epitelial y desde donde surgen de 8 a 20 cilios por célula. Estos cilios, que contienen a su vez los receptores olfatorios, se proyectan hacia el moco. Por el otro extremo, estas células tienen un axón amielínico que, formando grupos, penetra por la lámina cribosa etmoidal, constituyendo el nervio olfatorio, el cual termina en el bulbo olfatorio.[3]

Además de las células sensoriales, la mucosa olfatoria también contiene glándulas de Bowman que producen la secreción que cubre la superficie de los receptores. En la mucosa olfatoria también se encuentra un tipo pigmentado de célula epitelial. La intensidad del color, amarilla en los humanos y

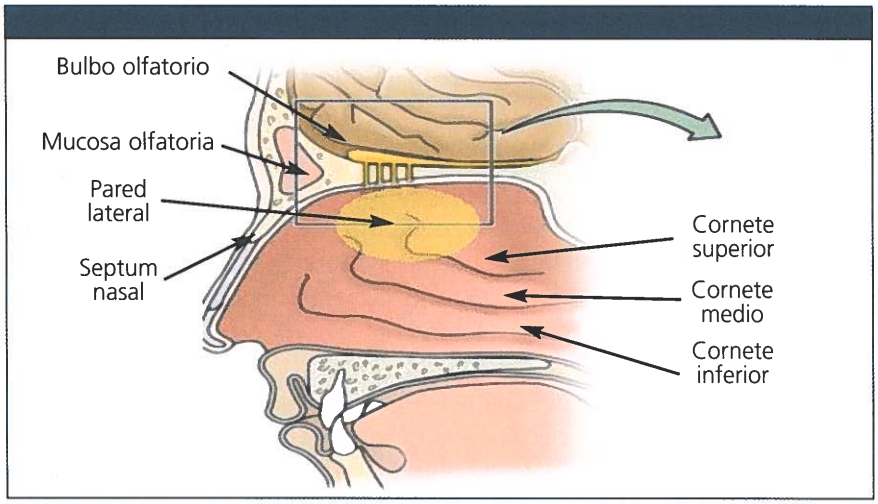


Figura 1
Localización anatómica de la mucosa olfatoria (10 cm²) en la parte superior de las fosas nasales.

marrón en los perros, podría guardar relación con la sensibilidad olfatoria, quizás absorbiendo algún tipo de radiación como la infrarroja.

Además del epitelio olfatorio, las fosas nasales contienen otras fibras nerviosas de tipo sensorial en forma de receptores del "nervio trigémino". El quinto par craneal proporciona un segundo grupo de terminaciones nerviosas que son responsables de las sensaciones táctiles, de presión, dolor y temperatura en la nariz, pero también en áreas de la boca y los ojos.[1]

Vías olfatorias

Las células mitrales o segunda neurona son las neuronas principales del bulbo olfatorio. Existen cerca de 50.000 en el humano adulto.

Cada célula tiene una dendrita apical primaria que se extiende formando un glomérulo, constituyendo la sinapsis con la neurona receptora olfatoria o primera neurona. Los axones de las células mitrales hacen sinapsis con la tercera neurona, formando el núcleo olfatorio anterior. Los axones de las terceras neuronas se juntan para formar el tracto olfatorio que termina en la corteza olfatoria primaria.

Centros olfatorios

Los centros olfatorios están situados en la corteza olfatoria primaria formada por cinco áreas o centros estructuralmente diferentes del cerebro anterior y que no se hallan en una única zona. Estos centros son el núcleo olfatorio anterior, la corteza piriforme, el complejo amigdalino, el tubérculo olfatorio y la corteza entorrinal.

Desde estos centros hay conexiones que alcanzan a la corteza frontal, desde la cual parten proyecciones hacia el tálamo. Existe, además, un circuito que incluye el sistema límbico y el hipotálamo, involucrado en las funciones de alimentación, reproducción, defensa, motivación, emociones y en ciertos tipos de memoria.

Otros órganos relacionados con el olfato

El Órgano Vomeronasal (OVN) es un órgano quimorreceptor. Aunque a los anatomistas les caben pocas dudas de que los humanos también poseemos el OVN, la evidencia de que este órgano es el responsable de la detección de feromonas es todavía confusa.

Se ha observado que el tejido de la zona posterior de la nariz, que es extirpado en intervenciones estéticas o de reconstrucción, posee células parecidas a las células sensoriales de los OVN de las ratas, donde el OVN es importante en la comunicación química feromonal.

Este epitelio, situado a nivel de la parte inferior del tabique nasal, contiene neuronas receptoras bipolares similares a las del epitelio olfatorio central. Las neuronas receptoras son reemplazadas por las *stem cells* si sus axones son cortados experimentalmente. Este puede ser un reemplazo natural continuo, como sucede en el epitelio olfatorio. Además del OVN, se ha aislado el nervio terminalis, el cual parece estar relacionado en la olfación con la fisiología hipofisaria.

FISIOLOGÍA

Las neuronas periféricas del sistema sensorial olfativo reciben información del medio ambiente y la transmiten al cerebro mediante un proceso de transducción y codificación neuronal, que permitirá la discriminación de la compleja información olfativa.

Para desarrollar propiedades sensoriales, el odorante debe tener ciertas propiedades moleculares. Debe tener solubilidad en agua, una presión de vapor lo suficientemente alta, baja polaridad, lipofilicidad y tensión superficial, etc.

Mientras que los receptores neuronales olfatorios están presentes en el epitelio con la finalidad de contactar con los odorantes de la atmósfera, en el lado opuesto del epitelio los axones de las células neuronales forman grupos de 10-100 fibras. Estos grupos de axones penetran a través de la lámina cribosa y llegan al bulbo olfatorio, donde convergen para formar estructuras sinápticas con las células mitrales, denominadas glomérulos. En los glomérulos se desarrolla la integración, la concentración (pasando de 25 millones a 20.000 fibras) y la amplificación de la información de la señal olfatoria que se mandará al cerebro. Desde las células mitrales, el mensaje se manda directamente a los niveles superiores del sistema nervioso central a través de la corteza olfatoria primaria y de ésta a la amígdala, donde el proceso de señalización es decodificado y se produce la interpretación olfatoria con la respuesta correspondiente.

En la superficie de cada célula receptora se encuentran varios tipos de receptores odorantes. Cada receptor puede reconocer varios odorantes, mientras

que un determinado odorante puede ser reconocido por múltiples receptores.[5] Cuando se altera la concentración o estructura de un odorante, también cambia su código de receptor y, en consecuencia, su olor.

Recientemente se ha descubierto que en la mucosa olfatoria existen unas proteínas que se unen a las moléculas odorosas, recibiendo el nombre de *Olfactory Binding Proteins* (OBP). Los odorantes se disuelven en el ambiente acuoso / mucoso del moco y luego se unen a estas OBP. Se cree que estas proteínas facilitan la transferencia de los ligandos lipofílicos, los odorantes, a través de la capa mucosa hacia los receptores y que aumentan la concentración de los odorantes en la capa de moco. También contribuyen a la discriminación de los olores.[5]

Parece que existen cientos de receptores olfatorios diferentes, cada uno de ellos expresado en baja cantidad. Recientemente se ha clonado una gran familia de receptores odorantes, demostrándose que el ARNm que codifica estas proteínas se expresa en el tejido olfatorio. Estas familias pueden, a su vez, estar codificadas por diferentes genes. Estos receptores olfatorios son proteínas con 7 dominios transmembrana, cuyas regiones hidrofóbicas tienen una gran homología secuencial con los otros miembros de la familia de receptores ligados a la proteína G (figura 2).[6]

Cuando un odorante activa el receptor ligado a la proteína G, se produce un aumento en la concentración de AMPc. El AMPc rápidamente abre los canales iónicos de K, Na y Ca, despolarizando la membrana de la célula. Se ha

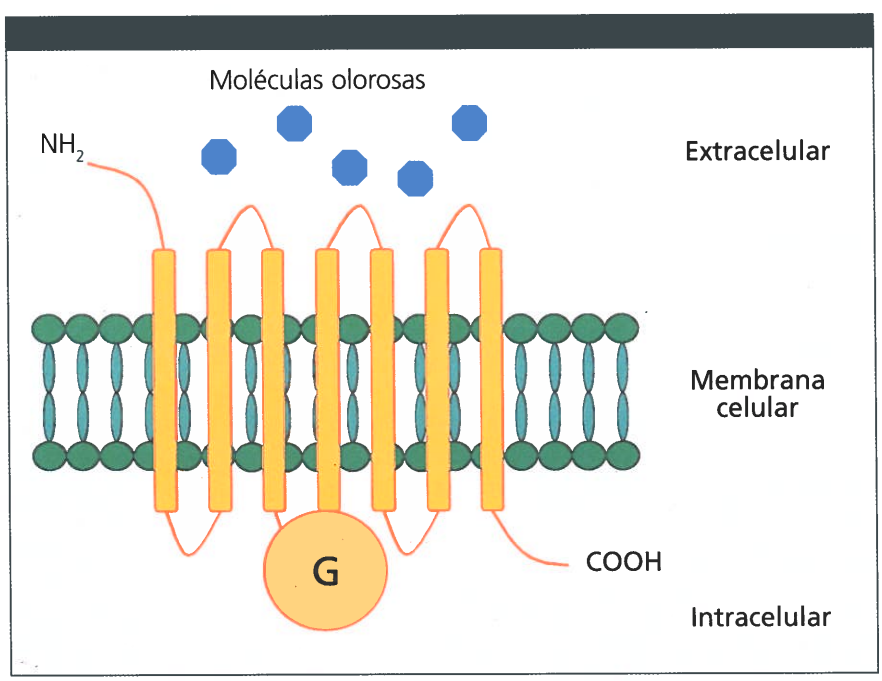


Figura 2
Las moléculas olorosas estimulan y activan los receptores olfatorios, del tipo 7-transmembrana ligado a proteína G, que son los responsables de la percepción de la sensación olfativa.

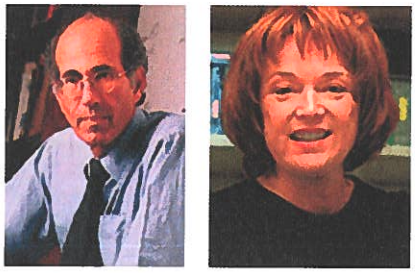


Figura 3
Los investigadores norteamericanos, Richard Axel y Linda Buck, que han sido galardonados por la Academia Sueca con el premio Nobel de Medicina o Fisiología del año 2004.

demostrado que cada neurona del bulbo olfatorio participa en la generación de la percepción olfatoria.[5-8]

Así pues, cuando las moléculas odorosas se encuentran con el epitelio olfatorio, activan los receptores de las neuronas olfatorias. Eso dispara un impulso eléctrico que viaja a través del axón de la neurona hacia el bulbo olfatorio. Linda Buck y Richard Axel aislaron la familia de genes que codifican para todas las proteínas receptoras del epitelio olfatorio de los mamíferos (figura 3).[5] Cada neurona tiene un tipo de receptor y cada receptor responde a una única parte de la molécula odorosa. Esta identidad única de cada olor está representada por una combinación de los receptores que activa. Esta información activa un mapa espacial diferente dentro del bulbo olfatorio, que es interpretado por los centros superiores y de conciencia en el cerebro.

Se sabe que el olfato y la memoria están estrechamente vinculados. El daño a la región temporal cortical del cerebro, el área de la memoria, no altera la capacidad para detectar olores, sino que impide su identificación. Así pues, para poder identificarlo, debemos primero recordar el olor. La memoria olfatoria depende del contexto en que se ha producido la experiencia olfativa y puede ser modificada por nuevas experiencias.

El OVN es el órgano receptor de un sistema sensorial involucrado en la comunicación química. Los olores producidos por un individuo y detectados por otro de la misma especie se denominan feromonas, siempre que el proceso implique una comunicación real y beneficie a ambos individuos.

En los mamíferos, las feromonas sexuales son casi siempre detectadas por el OVN. Se ha demostrado que la inhalación de un compuesto similar a la hormona masculina testosterona activa en las mujeres el núcleo preóptico y ventromedial del hipotálamo, clave en la regulación de la actividad sexual.[9,10] El núcleo paraventricular y dorsomedial del hipotálamo también reacciona en los varones cuando huelen una sustancia semejante a los estrógenos femeninos. Este estudio aporta indicios sólidos sobre la existencia y efecto de las feromonas en la especie humana.

RESUMEN

La mucosa olfatoria está inervada por los nervios craneales I y V. Los odorantes se disuelven en el ambiente acuoso / mucoso del moco, uniéndose a los receptores olfatorios, y luego se transmite la señal hacia los centros olfatorios, relacionándose intensamente con los centros de la memoria y de las emociones.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Doty RL.** Cranial nerve I. Olfactory nerve. En: Goetz CG, Pappert EJ, eds. Textbook of clinical neurology. Philadelphia: Saunders, 1997.
2. **Doty RL, Frye RE.** Influence of nasal obstruction on smell function. Otolaryngol Clin North Am 1989;22:397-411.
3. **Bromley SM.** Smell and taste disorders: a primary care approach. Am Fam Physician 2000;61:427-36, 438.
4. **Smotherman WP, Robinson SR.** Olfactory bulb transection alters fetal behavior after chemosensory but not tactile stimulation. Brain Res. Dev Brain Res 1990;57:175-80.
5. **Mombaerts P.** Seven-transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors. Science 1999;286:707-11.
6. **Buck L, Axel R.** A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell 1991;65:175-87.
7. **Lancet D, Ben-Arie N.** Olfactory receptors. Curr Biol 1993;3:668-74.
8. **Schild D, Restrepo D.** Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells. Physiol Rev 1998; 78:429-66.
9. **Buck LB.** The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. Cell 2000;100:611-8.
10. **Savic I, Berglund H, Gulyas B, Roland P.** Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. Neuron 2001;31:661-8.

CAPÍTULO 29

Trastornos del olfato. Diagnóstico y tratamiento

Josep de Haro, Isam Alobid, Cristina Molina, Sílvia Centellas

INTRODUCCIÓN

La alteración más frecuente del olfato es su pérdida, que puede ser total o *anosmia* y parcial o *hiposmia*. Las causas más frecuentes pueden ser de origen extracraneal o intracraneal. Mucho menos frecuente es el exceso de olfato o *hiperosmia*, pudiéndose encontrar en el embarazo, la menopausia o la enfermedad de Basedow.

Las *parosmias* son percepciones olfatorias cualitativamente alteradas. Son interpretaciones erróneas de la realidad y pueden aparecer en psicopatías, tumores cerebrales, epilepsia del lóbulo temporal, gripe. Las *cacosmias* son percepciones olfatorias desagradables que en unos casos provienen del interior del organismo y son objetivas, como las que provoca la retención de secreciones o costras nasales, y en otros son subjetivas y sólo las percibe el paciente. Según el nivel de la lesión, la patología del olfato también puede clasificarse: de transmisión, de percepción o mixta.

PATOLOGÍA

Se han descrito numerosas definiciones y clasificaciones de las alteraciones del olfato. En las tablas 1 y 2 se describen las patologías que producen alteraciones del olfato.[1-5]

Tabla 1. Etiologías más frecuentes que producen pérdida del olfato

Patologías nasosinusales	Infección vías respiratorias altas
- Poliposis nasal	- Rinitis y sinusitis bacteriana
- Rinitis alérgica	- Rinosinusitis fúngica
- Rinitis medicamentosa	- Infecciones posvirales de las vías respiratorias altas
- Rinitis vasomotora	**Trauma**
- Rinitis inflamatoria crónica (sífilis, tuberculosis, lepra, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis)	- Contusión craneoencefálica
	- Cirugía de base del cráneo
- Dismorfia septal	- Poslobotomía (frontal, temporal)
- Cuerpo extraño	- Cirugía nasal
- Hipertrofia adenoidea	**Enfermedades neurodegenerativas**
- Rinitis atrófica	- Alzheimer
- Tumores benignos	- Parkinson
- Tumores malignos	

Tabla 2. Etiologías menos frecuentes que producen pérdida del olfato

Alteraciones endocrinas	Enfermedades neurológicas
- Diabetes mellitus	- Tumores del SNC
- Hipotiroidismo	- Malformaciones arteriovenosas
- Insuficiencia córtico-adrenal	- Esclerosis múltiple
- Síndrome de Cushing	- Epilepsia
- Insuficiencia renal crónica	
- Deficiencia de vitaminas (A, B_6, B_{12})	
- Deficiencia de zinc	
- Cirrosis hepática	
Medicamentos	**Miscelánea**
- Amitriptilina	- Síndrome de Kallman
- Nifedipino	- Radioterapia
- Propranolol	- Poslaringectomía
- Labetatol	- Posanestesia
- Quimioterapia	- Schizofrenia
- Iodina radioactiva	- Síndrome de Down o Turner
	- Alcoholismo
	- Exposición a agentes químicos o tóxicos

Anosmia. Describe la pérdida total de la detección y definición del olor.

Hiposmia. Se refiere a la disminución general del sentido del olfato.

Hiperosmia. Es una condición rara que se define como incremento de la sensibilidad a los olores.

Disosmia. Describe la distorsión del sentido del olfato en la presencia (parosmia) o ausencia (fantosmia) del olor.

Cacosmia. Ocurre cuando un olor agradable se detecta como desagradable.

Heterosmia. Es la incapacidad de oler un olor, a pesar de tener un sistema olfatorio normal.

Agnosia. Describe la incapacidad de contrastar o clasificar los olores, a pesar de detectarlos.

Los trastornos del olfato también pueden clasificarse según el tipo de percepción olfatoria que se tiene (tabla 3), según el nivel de la lesión (tabla 4) o según su etiología general (tabla 5).

Tabla 3. Trastornos olfatorios según el tipo de percepción olfatoria que se tiene

1. Interpretación errónea de olores
a) Cuantitativas (dependientes de diversidad)
- anosmias, hiposmias, hiperosmias
b) Cuantitativas (dependientes de concentración)
- anosmias, hiposmias, hiperosmias
c) Cualitativas
- ilusiones, fantosmias
d) Específico-dependientes
- de un olor, pocos olores, grupos de olores
2. Sin interpretación errónea de los olores
a) Con presencia real del olor
- cacosmias, osmofobias
b) Sin presencia real de olor
- alucinaciones (corticales, subcorticales)

Tabla 4. Trastornos olfatorios según el nivel de la lesión

1. Transmisión
- a) La fosa nasal
  - alteración del esqueleto
  - alteración de la mucosa
  - alteración del moco
- b) El epitelio olfatorio

2. Percepción
- a) Recepción
- b) Conducción
- c) Corticales (córtex)
- d) Asociación (hipotalámicas)

3. Mixtas

Tabla 5. Trastornos olfatorios según la etiología general

1. INTERNAS
- a) Extracraneales
  - nasales
  - no nasales
- b) Intracraneales

2. EXTERNAS

→

1. HEREDITARIAS
2. CONGÉNITAS
3. ADQUIRIDAS
- a) No yatrogénicas
  - hábitos
  - laborales
  - entorno
- b) Yatrogénicas
  - médicas
  - quirúrgicas

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico siempre se realizará mediante una historia clínica y exploración física completas, y con ayuda de pruebas complementarias y pruebas olfatogustatorias.

Historia clínica

Se realizará un interrogatorio médico completo, por sistemas, dirigido a detectar tanto la etiología productora o favorecedora de la alteración olfatoria, como los síntomas asociados causados por el trastorno olfatorio.

La historia clínica debe incluir los datos demográficos, patologías asociadas, alteraciones hormonales, síntomas nasales (rinorrea, obstrucción nasal), abuso de cocaína y antecedentes familiares de enfermedades sistémicas, como la diabetes o hipotiroidismo.[6]

Exploración física

Exploración nasal detallada, cavidad oral y faringo-laringe, con ayuda de la endoscopia nasal y laringoscopia. La exploración del sistema nervioso, con especial énfasis a los pares craneales, cerebelo y la función sensoriomotora, es esencial.

Si la sospecha diagnóstica lo aconseja, también se explorarán otros órganos potencialmente implicados: tórax, piel, ojos, sistema cardiovascular, etc.

Pruebas de laboratorio

Deben ser guiadas por la historia clínica y el examen físico. Es importante descartar tanto la alergia (IgE total, IgE específica) como la infección, diabetes, hipotiroidismo, deficiencias nutricionales o alteraciones renales y hepáticas.

Técnicas de imagen

Pueden ser de gran utilidad, pero se debe reservar para casos seleccionados.

La Tomografía Computarizada (TC) de senos es útil para descartar la ocupación de los senos etmoidales, tumoraciones, fracturas, etc. Es menos efectiva que la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para descartar patologías del tejido blando.[7]

El uso de contraste intravenoso ayuda a identificar las lesiones vasculares, tumores o abscesos. Recientemente se ha utilizado la RMN funcional para valorar la activación cerebral tras la estimulación olfatoria, produciendo incremento en el flujo sanguíneo cerebral.[8]

Pruebas olfatométricas específicas

En las pruebas *objetivas* no se precisa la colaboración activa del paciente, registrándose una respuesta cerebral a partir de un estímulo oloroso. Suele emplearse una sola sustancia a concentración muy baja.

Tienen la ventaja de no depender de la participación activa del paciente y los inconvenientes de necesitar aparatos muy complejos, mucho tiempo y espacio, lo cual enlentece la exploración.

En las pruebas *subjetivas* se precisa la colaboración activa del paciente. Suelen emplearse varias sustancias a concentraciones estandarizadas fijas e identificables por personas sanas, o a diferentes concentraciones para determinar el umbral de olfación. Tienen la ventaja de usar materiales sencillos, transportables y de rápida ejecución, siendo por ello más prácticas en la clínica diaria. A este grupo pertenecen la mayoría de las técnicas olfatométricas.

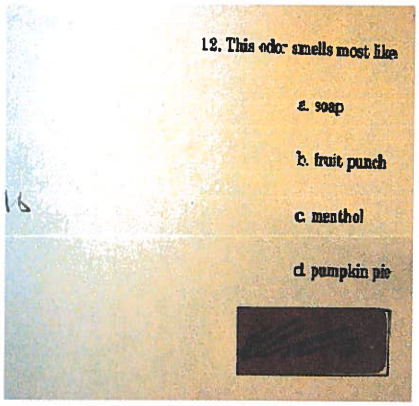


Figura 1
Modelo de olfatometría UPSIT creado por la Universidad de Pennsylvania (EE.UU.). La tira debe ser rascada para romper las microesferas y aproximada a las fosas nasales.

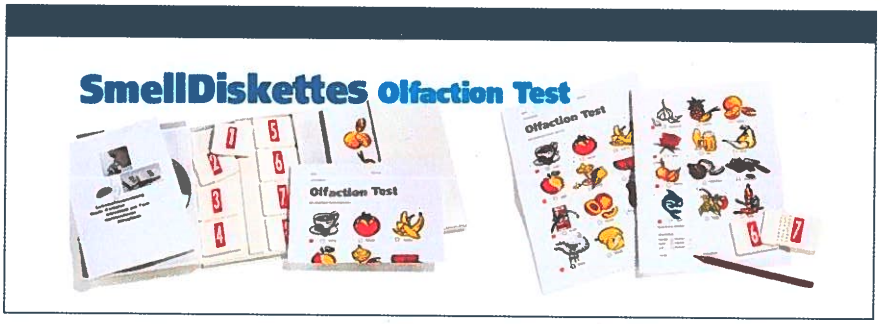
La ***olfatometría*** tiene considerables ventajas frente a los análisis convencionales basados en los principios de la química analítica, ya que permite medir el olor en términos de percepción humana, en vez de confiar en incompletas suposiciones de cómo los olores se comportan y son percibidos. Existen varios modelos de olfatometría:

Modelo UPSIT. El modelo creado por la Universidad de Pennsylvania (EE.UU.) es un método que emplea tiras de papel cubiertas por una capa de microesferas de resina que contienen la sustancia odorífera.[9] La tira debe ser rascada para romper las microesferas y aproximada a las fosas nasales. El olor liberado puede estar compuesto por una o varias sustancias. Se desconocen las concentraciones y compuestos químicos constituyentes. Explora sólo el primer par craneal y no distingue entre fosa nasal derecha o izquierda. Sólo valora el conocimiento correcto del olor. Se presenta en estuches de 5 y 40 olores, junto con curvas de respuestas, en función de la edad y el sexo. Este grupo ha diseñado últimamente un modelo para umbral de detección a partir de distintas concentraciones de un olor (figura 1).

Modelo Zurich. El modelo suizo es más sencillo, presentándose a modo de material impregnado de olor y protegido por un recipiente de plástico alojado en una funda que lo protege.[10] A diferencia del UPSIT, explora tanto el I^{er} como el V^{o} par craneal. Consta de 8 sustancias, 7 para el I^{er} par craneal y una para el V^{o} par, siguiendo el patrón un olor - una sustancia. La concentración del olor es más uniforme y pueden efectuarse exploraciones nasales unilaterales. Como en el modelo UPSIT, sólo considera la "respuesta correcta" como valor único de función olfatoria (figura 2).

Modelo BAST-24 (*Barcelona Smell Test 24*). El modelo desarrollado y puesto a punto en el Hospital Municipal de Badalona y Hospital Clínic de Barcelona consta de 24 sustancias olorosas, 20 para el I^{er} par craneal y 4 para el V^{o}, y con ampliación al estudio del gusto.[11-12] Actualmente se está trabajando para su reducción a 6 y 2, respectivamente. Dichas sustancias están conservadas en medio semisólido y hermético, siguiendo el patrón de un olor - una sustancia. Las concentraciones son conocidas, de aplicación unilateral o bilateral tanto para el I^{er} par como para el V^{o}. Se diferen-

Figura 2
Modelo Zurich presentándose a modo de material impregnado de olor y protegido por un recipiente de plástico alojado en una funda que lo protege.



cia del modelo americano y suizo por su capacidad de análisis de diferentes características olfatorias, como la detección cuantitativa, la exploración del área de la memoria, el reconocimiento espontáneo y la valoración del conocimiento correcto de cada uno de los olores. Toda exploración del olfato debe ser complementada con la exploración del gusto, para distinguir los trastornos del sabor (olor más gusto). En nuestro modelo realizamos, además, una gustometría bilateral empleando 4 sustancias: dulce, salado, amargo y ácido (figura 3).

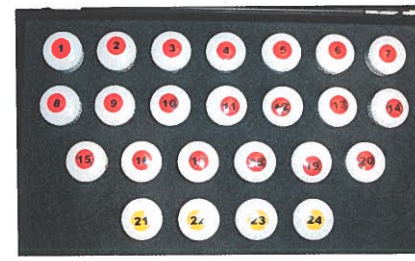


Figura 3
Modelo HMB-HCP que consta de 24 sustancias olorosas, 20 para el I^{er} par craneal y 4 para el V° par craneal.

TRATAMIENTO

En causas con importante incidencia de alteración olfatoria

En procesos olfatorios debidos a causas gripales de vías respiratorias altas, se han podido evidenciar recuperaciones con esteroides sistémicos e intranasales.

En la poliposis nasosinusal, los esteroides remiten el trastorno olfatorio en función del tipo de poliposis. La alteración olfatoria debida a poliposis nasosinusal aislada tiene mejor grado de recuperación que la producida en la poliposis que cursa junto con bronquitis asmática, y ésta mejor que la que va acompañada de bronquitis asmática e intolerancia a la aspirina.

Los casos de pérdida del olfato postraumática o posviral se han tratado con regeneradores neuronales como triflusal, ácido acetilsalicílico, citicolina, ácido fólico o antidepresivos.

La aplicación local de clorhidrato tetracaína es útil en los casos de cacosmias, especialmente la producidas en el transcurso de recuperaciones olfatorias incompletas. En las fantosmias persistentes se ha realizado extirpación total de la mucosa olfatoria.

En las etiologías que afectan el SNC con alteraciones de la memoria (Alzheimer) se utilizan los inhibidores de la acetilcolinesterasa (tacrina, donepecilo, rivastagmina, galantamina).

En el hipotiroidismo y pseudohipoparatiroidismo, el trastorno olfatorio cede con el tratamiento suplementario, y en la hiperosmia por fallo córtico-adrenal mejora con glucocorticoides.

En los casos de alteración olfativa de causa congénita se han utilizado factores de crecimiento.

En los laringuectomizados totales, la aplicación de la técnica del "bostezo refinado" o bostezo con boca cerrada.

En causas con moderada incidencia de alteración olfatoria

En todas las etiologías bacterianas de las fosas nasales se ha demostrado la eficacia del antibiótico. Los tratamientos de la rinitis alérgica con corticoides intranasales, antihistamínicos o vacunas ejercen especial efecto en los umbrales olfatorios.

La cirugía estará indicada en los casos de obstrucción nasal, tal como gran hipertrofia adenoidea, dismorfia septal, hipertrofia de cornetas o poliposis nasal rebelde al tratamiento médico.

Las hepatopatías y las nefropatías subsidiarias de diálisis y/o trasplante mejoran con trasplante y diálisis.

El tratamiento con zinc para la esclerodermia que cursa con alteración olfativa se ha visto efectiva en la recuperación del olfato.

En causas con baja incidencia de alteración olfatoria

Cambio de fármacos generadores de alteraciones olfativas y gustativas. El cambio de la vía de administración de un fármaco (cambiar la vía nasal de insulina, paratohormona, vacunas). El uso de vitamina A en el caso de alteraciones atróficas de la mucosa. La nutrición y alimentos potenciados en olor y sabor, especialmente en paciente de edad avanzada. La administración de sumatriptán para las migrañas desencadenadas por estímulo oloroso para evitar la osmofobia.

En la actualidad existen nuevas alternativas de tratamiento, tales como el aceite de San Lorenzo (cuatro partes de aceite de gliceril trierucato y una parte gliceril trioleato, junto con restricción de dieta rica en ácidos saturados de cadena larga) para la alteración de adrenoleucodistrofia. El ácido alfa lipoico y la caroverina (anticolinérgico sintético) para traumatismos craneoencefálicos.[13-14] La aromaterapia, usada para la regeneración tisular, ha sido aplicada en la demencia senil.

En maniobras complementarias

Las instilaciones de limpieza nasal (sueros salinos, mucolíticos locales, lavados nasales activos o pasivos), vasoconstrictores locales sistémicos (cortos periodos). El dejar de fumar ha demostrado ser un complemento de mejoría en el olfato.[15] El tratamiento de los centros y locales de trabajo con filtros descontaminantes de polvo, humos, gases, vapores y materia orgánica en suspensión reducen la incidencia de patología olfativa.

En prevención

Sensorialización de gases no detectables por el hombre, como el CO, o aumento de la sensorialización para gases detectables con dificultad, como ocurre con el bromuro de metilo (casi insensible al olfato), usado para la fumigación y altamente tóxico. Potenciar la seguridad con sistemas de alarma

de detectores de gases, humos, polvo, etc. Evitar el contacto con olores que pueden empeorar ciertas patologías, como puede ser el asma.

En la rehabilitación

La reeducación y aprendizaje de las nuevas sensaciones olorosas ante olores percibidos de forma distinta, para la reducción de riesgos y mayor integración social. La ayuda psiquiátrica por síndromes depresivos desencadenados por la alteración olfativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Deems DA, Doty RL, Settle RG et al.** Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:519-28.
2. **Ackerman BH, Kasbekar N.** Disturbances of taste and smell induced by drugs. Pharmacotherapy 1997;17:482-96.
3. **Schiffman SS.** Taste and smell losses in normal aging and disease. JAMA 1997;278:1.357-62.
4. **Costanzo R, Becker D.** Smell and taste disorders in head injury and neurosurgery patients. In: Meiselman HL, Rivin RS, eds. Clinical measurements of taste and smell. New York, Macmillan publishing Co Inc, 1986; pp 565-78.
5. **Duncan HJ, Seiden AM, Paik S-I, Smith DV.** Differences among patients with smell impairment resulting from head trauma, nasal disease or prior upper respiratory infection. Chem Senses 1991;16:517.
6. **Bromley SM.** Smell and taste disorders: a primary care approach. Am Fam Physician. 2000;61:427-36.
7. **Li C, Yousem DM, Hayden RE, Doty RL.** Olfactory neuroblastoma: MR evaluation. Am J Neuroradiol 1993;14:1.167-71.
8. **Levy LM, Henkin RI, Hutter A, Lin CS, Martins D, Schellinger D.** Functional MRI of human olfaction. J Comput Assist Tomogr 1997;21:849-56.
9. **Doty RL, Shaman P, Dann M.** Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. Physiol Behav 1984;32:489-502.
10. **Briner HR, Simmen D.** Smell diskettes as screening test of olfaction. Rhinology 1999; 37:145-8.
11. **De Haro Licer J.** Olfatometría en la clínica diaria. Acta Otorrinolaringol Esp 1999;50:40-9.
12. **Cardesín A, Alobid I, Benítez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J.** Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24). Validation and smell characteristics in Spaniard healthy population. Rhinology 2005 (en prensa).
13. **Hummel T, Heilmann S, Huttenbriuk KB.** Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. Laryngoscope 2002;112:2.076-80.
14. **Quint C, Temmel AF, Hummel T, Ehrenberger K.** The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: a proof-of-concept study. Acta Otolaryngol 2002;122:877-81.
15. **Frye RE, Schwartz BS, Doty RL.** Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. JAMA 1990;263:1.233-6.

EBAS3160

Almirall es una marca registrada de Almirall Prodesfarma, S.A.

Almirall

www.almirall.es