

## *Mediadores Químicos Rinosinuales*

*Teolinda Mendoza de Morales y Maria E. Regalado de Amilachwari*

Los mediadores químicos son una serie de sustancias distribuidas en todo el organismo, incluyendo el área rinosinusal, capaces de producir diversas reacciones locales y sistémicas. Su origen puede ser celular y nervioso; se clasifican de acuerdo a su composición, velocidad y tipo de acción, sitio u órgano blanco. Los mediadores químicos rinosinuales participan en: alergia, inflamación, sinusitis y hemostasia, todos ellos base de la enfermedad crónica rinosinusal. Intervienen en los procesos de: ciclo nasal, función ciliar, inervación nasal, mucosa nasal, capa de moco, irrigación nasal, elementos celulares nasales, como: mastocitos, eosinófilos, basófilos, linfocitos T y B, neutrófilos, macrófagos y plaquetas. Fenómenos alérgicos, vasomotores, infecciosos, tumorales y la olfacción, desencadenan la liberación de múltiples mediadores como protagonistas en condiciones normales o patológicas.

### **Mediadores químicos rinosinuales**

#### **Definición**

Los mediadores químicos son una serie de sustancias distribuidas en todo el organismo incluyendo el área rinosinusal, capaces de producir una diversidad de reacciones; se relacionan entre sí por ciertas similitudes en su estructura química y presentan una dinámica permanente. Hay gran cantidad de mediadores químicos dependiendo de las diferentes funciones a desarrollarse.

#### **Regulación**

La producción y distribución está regulada por el eje hipotálamo-hipofisario.

#### **Origen**

Su origen puede ser celular y nervioso.

**De origen celular:** Son aquellos mediadores químicos que provienen de la degranulación de eosinófilos, mastocitos, basófilos y otras células; pueden encontrarse en la membrana o en el citoplasma celular.

**De origen nervioso:** Los neuromediadores tienen su punto de partida en el sistema límbico (bulbo olfatorio, amígdala, hipocampo y diencéfalo), y, en especial, en el eje de las aminas. El sistema límbico modula el comportamiento emocional, afectivo-vegetativo, motor, así como la memoria.

Prácticamente toda la neurotransmisión en el sistema nervioso de mamíferos, es mediada por mecanismos químicos, los cuales producirán despolarización (excitación) o hiperpolarización (inhibición) de la neurona post-sináptica.

Los neuromediadores son elementos de bajo peso molecular; constituyen los sustratos químicos que vinculan diferentes neuronas morfológica y fisiológicamente para procesar información. Su interacción con receptores

estructuralmente diferentes, hace factible una enorme diversidad funcional. Todos ellos juegan un importante papel en los mecanismos que regulan la fisiología rinosinusal. Su propiedad de facilitar la comunicación entre diferentes componentes, se debe a los procesos de conversación celular y neuronal.

### **Conversación celular**

Es la comunicación que se produce entre las diferentes células que intervienen en los fenómenos de alergia, inflamación y hemostasia de los tejidos. Existe comunicación celular en el reclutamiento eosinofílico, liberándose mediadores y sintetizándose poderosas citoquinas, lo cual asigna al eosinófilo un nuevo rol en la regulación de la inflamación mucosa. Las citoquinas son pequeñas moléculas proteicas que las células utilizan para influir en otras, ejerciendo su acción a través de receptores para ellas; así tenemos: interleuquinas, factores estimuladores de colonias, factores de necrosis tumoral, interferones, factores de crecimiento, etc.

Las citoquinas regulan todos los procesos biológicos importantes, tales como; crecimiento y activación celular, inmunidad, inflamación y reparación de tejidos.

La conversación celular sucede a nivel de los receptores situados en la membrana celular, jugando aquí un papel significativo las moléculas de adhesión, glicoproteínas de membrana que permiten a las células interactuar mutuamente.

### **Conversación Neural (Homeostasis del eje hipotálamo-hipofisario)**

Existe un número considerable de neurotransmisores en las terminaciones nerviosas, dendritas, axones y cuerpos neuronales. La conversación neuronal puede ser eléctrica o química. La transmisión eléctrica permite el paso de corriente de una célula a la otra, sin mediación de organelos que faciliten esta función. La transmisión química comprende la presencia de sustancias liberadas a partir de organelos, capaces de modificar la comunicación. Pueden haber comunicaciones mixtas, cuando hay combinación de ambas. La sinapsis funcionalmente útil, depende de las sustancias químicas liberadas.

### **Clasificación de los mediadores químicos**

Existen tres grupos de compuestos químicos neuroactivos (neuromediadores):

#### **1 Neurotransmisores:**

- Nor-adrenalina (desencadenante)
- Adrenalina (simpático)
- Acetil-colina (parasimpático)
- Serotonina (moduladora, sufrimiento, carácter autónomo, agotable)
- Dopamina (tono muscular, gratificación)
- Histamina (moduladora, alergia)
- Glutamato (excitador)
- Acido gamma-aminobutírico (GABA) (inhibidor)

**2 Neuropeptido:**

- Sustancia P (potente vasodilatador)
- Somatostatina
- Colecistoquinina
- Péptido derivado del gen de calcitonina (CGRP)
- Péptido intestinal vasoactivo (VIP) (modulador más importante en la vasodilatación)
- Neuropeptido Y
- Neuroquininas
- Péptido liberador de gastrina (GLP)
- Polipéptido histamina-isoileucina
- Péptido histinina-metionina (HMP)
- Péptidos opioides (encefalinas, dinorfinas, endorfinas y lipotropinas)

**3 Hormonas:**

- Tiroidea
- Corticoesteroides
- Adrenocorticotropa
- Andrógenos
- Insulina

Mas allá de la válvula nasal, la resistencia puede ser modificada por el tejido eréctil de la mucosa, el cual, al ingurgitarse, aumenta la oposición al flujo del aire. La regulación del flujo sanguíneo está bajo el control del sistema autónomo, actuando los tres grupos de mediadores.

La nor-adrenalina actúa sobre el esfínter pre-capilar produciendo depleción de lagos venosos y tono vasoconstrictor continuo de la mucosa nasal. Activa la secreción de las glándulas mucosas.

La acetil-colina produce cierre del esfínter post-capilar, causando llenado de los sinusoides venosos y extravasación de líquidos, aumento de volumen de la submucosa y vasodilatación. Activa las glándulas serosas, con el consiguiente incremento de las secreciones.

**La histamina actúa:**

- En las células secretoras de moco, causando rinorrea.
- En las células nerviosas, causando prurito y estornudos, e indirectamente, secreción mucosa.
- En el endotelio, vasodilatación y edema.
- En la célula epitelial, liberación de citoquinas quimiotácticas (quimioquinas) y aumenta la expresión de las moléculas de adhesión.

**Glutamato** (Sistema glutamatérgico)

Excitatorio  
Mayor actividad perinatal  
Funciones cognitivas superiores  
Plasticidad neuronal

**GABA** (Sistema GABA-érgico)

Inhibitorio  
Niveles bajos al nacer  
Plasticidad neuronal

Entre los neurotransmisores libres que actúan directamente sobre la musculatura lisa capilar, controlando el paso de sangre a los sinusoides venosos, tenemos: Sustancia P, VIP y péptido histamina-isoleucina.

Recientes avances en Neuroquímica, han demostrado, que además del sistema adrenérgico y colinérgico, las neuronas peptídicas parecen estar significativamente involucradas en el control automático del tracto respiratorio. Los neuropéptidos juegan un importante rol en la protección de las vías aéreas; con la supresión de los péptidos hay una pérdida de reflejos protectores a ciertos irritantes químicos. La sustancia P causa dilatación e hipersecreción. Incrementa la permeabilidad de la mucosa nasal, provoca congestión de la vía respiratoria y aumenta la actividad mucociliar. Es transportada en vesículas hasta la neurona donde se libera localmente. Esta amina, mediaría reflejos protectores frente a variadas noxas, como humo de cigarrillo y vapores de amonio. La hipersensibilidad nasal se debería a reflejos locales de liberación de péptidos por las fibras C amielínicas (péptidos “reguladores”), originados por irritación de la mucosa ante estímulos químicos o térmicos con la respuesta final de hipersecreción y edema, fenómeno conocido como *Inflamación Neurogénica*.

En la hiperreactividad nasal, las fibras de la sustancia P están altamente aumentadas en las células epiteliales intactas. Los mediadores liberados por los eosinófilos dañan el epitelio, exponiendo las terminaciones nerviosas a la acción de alérgenos, irritantes y otros productos, con la respuesta final de estimulación.

Los neuropéptidos excitatorios e inhibitorios constituyen el subgrupo más extenso de neurotransmisores. Actúan sobre una gran cantidad de reacciones inmunes: activación y proliferación linfocitaria, liberación de aminas vasoactivas por mastocitos, etc. Anormalidades en la inervación peptídica pueden conducir a perturbaciones de la inmunorregulación, con daño e inflamación prolongada, conllevando rinitis.

Los estrógenos y la testosterona producen un efecto permisivo a nivel de la membrana celular de la musculatura lisa capilar, facilitando la acción de los péptidos sobre ella. La progesterona produce un efecto inhibitorio de los péptidos a nivel de la mucosa nasal.

La tiroxina ejerce contracción muscular directa sobre los esfínteres post-capilares.

Los mediadores químicos se pueden, además, clasificar de acuerdo a:

**1 Composición**

**2 Velocidad de acción**

**3 Tipo de función**

**4 Sitio de actividad**

**1. De acuerdo a su composición: proteínas, carbohidratos y lípidos.**

**1.1. Las proteínas se clasifican en: Aminas, Aminoácidos y Polipéptidos.**

Entre las aminas, se tiene: nor-adrenalina, adrenalina, acetil-colina, serotonina, dopamina, histamina, sustancia P.

Los aminoácidos comprenden: glutamato y aspartato (excitatorios), GABA y glicina (inhibitorios), taurina.

Polipéptidos: VIP, CGRP, MHP, neuroquininas A y B, etc.

**1.2. Carbohidratos:** Corresponde a las moléculas de adhesión, las cuales son glicoproteínas de membrana que fijan a las células entre sí. Ayudan a la célula endotelial a participar en la respuesta inflamatoria de una manera más activa. Las células inflamatorias salen de los vasos y llegan a los tejidos, atraídas por las **quimioquinas** (citoquinas con acción quimiotáctica); en el caso de los neutrófilos: interleuquina 8 (IL-8), eosinófilos: IL-5 y Rantes, etc.

Hay seis grupos de familias de moléculas de adhesión. Entre sus funciones están: regular la migración normal de las células linfoides, distribuir células en los tejidos, vigilancia inmunológica, migración de leucocitos, localización de la inflamación, agregación plaquetaria, integridad vascular, reparación de tejidos, etc.

**1.3. Lípidos:** Son los derivados del ácido araquidónico: prostaglandinas y leucotrienos, de gran importancia porque perpetúan el proceso inflamatorio de los tejidos.

Los leucotrienos producen aumento de la adhesión del neutrófilo al endotelio vascular, inhiben el aclaramiento mucociliar, producen broncoconstricción más potente que la histamina y aumentan la producción de interleuquina 1 por los macrófagos, favoreciendo la permeabilidad capilar.

## **2. De acuerdo a su velocidad de acción:**

### **2.1 Preformados**

Se encuentran dentro del citoplasma celular en vesículas, y son liberados para realizar su acción. Están disponibles en las células activadas. Ejemplo: histamina y factores quimiotácticos.

### **2.2 Neoformados**

Se sintetizan en la pared celular a partir de reacciones enzimáticas. Ejemplo: prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas.

### **2.3 Citoquinas**

Proviene de la pared nuclear y son básicamente mensajeros. En las alergias participan: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, factor estimulador de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), quimioquinas, Rantes, etc.

## **3. De acuerdo al tipo de función:**

### **3.1. Desencadenantes**

Una vez liberados, ejercen su función. Tienen efecto directo. Ejemplo: noradrenalina.

### **3.2. Moduladores**

Tienen una respuesta más tardía y controlada; hay regulación central del eje hipotálamo-hipofisario a través de hormonas; ocurre además, una modulación inferior, de distribución más sistémica, realizada por la histamina.

Las endorfinas, por ejemplo, ocupan una posición intermedia comandadas por el eje hipotálamo-hipofisario.

### **3.3. Facilitadores**

Regulan el equilibrio entre las aferencias y eferencias. Ejemplo: GABA, ATP, ambos dentro de la conversación neuronal.

## **4. De acuerdo al Sitio de actividad:**

**4.1. Específicos:** Actúan en un solo sitio.

**4.2. Sistémicos:** Actúan en todo el organismo.

**Enfermedad crónica rinosinusal**

Comprende las siguientes situaciones:

- Alergia
- Inflamación
- Sinusitis
- Hemostasia

**Alergia**

**1. Fase inmediata o temprana**

Las manifestaciones se deben a la histamina liberada por los mastocitos, como resultado de la unión del antígeno con la Ig E; se deben utilizar medicamentos que ayuden a la estabilización del mastocito; y, una vez liberada la histamina, serán los anti-histamínicos los fármacos a emplear.

**2. Fase tardía**

Participan el reclutamiento y activación de células inflamatorias, como el eosinófilo, el cual libera mediadores que producen descamación epitelial, engrosamiento de la membrana basal y fibrosis sub-epitelial; también participan los neutrófilos, plaquetas, macrófagos y basófilos (liberan leucotrienos).

Desde el punto de vista terapéutico, la mejor manera de regular al eosinófilo es con el uso de esteroides tópicos o sistémicos, y, dada la participación de las otras células, se pueden utilizar anti-inflamatorios no esteroideos.

Así como en la Fase Temprana de la Rinitis Alérgica hay liberación de histamina y otros mediadores, como prostaglandinas y leucotrienos, las moléculas de adhesión ICAM y VCAM (intercelular y vascular respectivamente) se ven incrementadas en la Fase Tardía de este proceso, siendo el ICAM 1 el principal receptor de la mayoría de los Rinovirus.

Por otra parte, el ICAM aumenta su expresión sobre la célula epitelial nasal de los pacientes con Inflamación mínima persistente (IMP), es decir, aquel estado inflamatorio de bajo nivel que persiste en el paciente alérgico durante períodos de latencia clínica; esto conduce a inducción en la producción de citoquinas, con efecto citotóxico, alteración del transporte iónico epitelial, ciliostasis, facilitación de colonización bacteriana, autoperpetuación de la inflamación, engrosamiento e hiperplasia epitelial.

**Inflamación**

Es el proceso más común en la vía aérea superior rinosinusal; particularmente, afecta a la población pediátrica.

Los neuromediadores químicos intervienen en las siguientes funciones:

- 1.- Ciclo nasal
- 2.- Función ciliar
- 3.- Inervación nasal
- 4.- Mucosa nasal
- 5.- Capa de moco
- 6.- Irrigación
- 7.- Elementos celulares

La submucosa contiene elementos celulares mesenquimatosos, células plasmáticas, eosinófilos, linfocitos, neutrófilos, macrófagos y mastocitos, cuyos lisosomas son ricos en mediadores químicos. El linfocito T ayudador, de tipo TH1 y TH2, produce interleuquinas, siendo la IL-8 junto con el Rantes, responsables de atraer al eosinófilo y activarlo en el epitelio respiratorio. Hay interleuquinas que prolongan la vida del eosinófilo, en particular, la IL-5 retrasa la apoptosis del eosinófilo (muerte celular programada).

### **Sinusitis**

La obstrucción de los senos paranasales por la inflamación, provoca retención de moco con colonización bacteriana; puede ser aguda, recurrente o crónica. Los componentes bacterianos actúan como factores quimiotácticos en la respuesta inflamatoria.

En sinusitis crónica hay disminución de la movilidad ciliar asociada a la presencia de la **Proteína Básica Mayor** del eosinófilo (encontrada en rinitis y sinusitis), muy citotóxica al epitelio respiratorio.

Junto a los eosinófilos y neuropéptidos, el óxido nítrico desempeña un papel relevante en la inflamación rinosinusal. Es producido en grandes cantidades en los senos paranasales de los sujetos sanos, interviene en la regulación del tono vascular y en la defensa inespecífica del huésped. Tendría propiedades bacteriostáticas y antivirales; además, puede suprarregular la actividad ciliar. Está incrementado en los pacientes con rinitis alérgica y es factor clave en la congestión nasal, secreción y obstrucción durante episodios alérgicos e infecciosos.

### **Hemostasia**

El factor de agregación plaquetaria (PAF) es el factor quimiotáctico más potente que se conoce (mediador neoformado), mil veces más potente que la histamina. Promueve la adherencia y la diapédesis; sus principales productores son las plaquetas, consideradas células mediadoras de gran importancia.

### **Conclusión**

Existe una gran cantidad de mediadores químicos que regulan la homeostasis del organismo, y la nariz no escapa de ese control. Ellos existen en condiciones normales y, en circunstancias patológicas, se altera su función, provocando una serie de reacciones que, lejos de proteger como fenómeno útil y fisiológico, ocasiona cronicidad del proceso y falla en los mecanismos compensatorios, así como, en casos extremos, una verdadera agresión al tejido.

Gran cantidad de eventos que suceden a nivel rinosinusal, provocan liberación de mediadores químicos, tales como alérgicos, vasomotores, infecciosos, traumáticos, tumorales, además de la olfacción. Aún más, los efectos de los neurotransmisores y neuromoduladores no se limitan a la transmisión sináptica, sino que tales sustancias sirven de agentes tróficos para el establecimiento de circuitos neuronales y para la redistribución de sinapsis como resultado de la experiencia sensitiva o secundaria a lesiones (**plasticidad neural**).

**Referencias bibliográficas**

- 1- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9º ed México; Goodman y Gilman ed, Mc Graw Hill Interamericana 1996: 111- 211, 283-312.
- 2- Mendoza de Morales T. Neuromediadores químicos en los problemas rinosinuales. In: Stam A, ed. Rinología 2000 (Rhinology 2000). Rio de Janeiro; Revinter, 2000: 97-102.
- 3- Steinberg BM. Aspectos generales de la biología molecular en Otorrinolaringología. In: Grundfast KM, ed. Clínicas Otorrinolaringológicas de Norteamérica. México; Interamericana- Mc Graw-Hill, 1992:937-950.
- 4- Vergara RM. Audición y Sordera – Visión Actualizada -. 1º ed Colombia; Lerner, 1996: 149-162.
- 5- Lauberer L. ¿Qué conocimientos inmunológicos debe de tener un otorrinolaringólogo? (Conferencia). Lima, Perú. In: XXVII Congreso Panamericano de ORL y Cirugía de Cabeza y Cuello 2000.
- 6- Legido A. Neurotransmisores y Desarrollo Cerebral: Efectos Fisiológicos y Fisiopatológicos. Acta Neuropediátrica 1996; 2: 94- 115.
- 7- Pascual-Castroviejo I. Plasticidad Cerebral. Rev Neurol (Barc) 1996; 24: 1361- 1366.