

## Aspectos generales de la inervación pulmonar

José Luis Arreola-Ramírez, Pablo Ernesto Morales-Hernández, Carlos Iván Falcón-Rodríguez y Patricia Segura-Medina\*

Departamento de Investigación en Hipereactividad Bronquial, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, D.F.

### Resumen

Prácticamente todos los órganos del sistema respiratorio se encuentran bajo el control del sistema nervioso autónomo (SNA). La doble inervación vegetativa, simpática y parasimpática, contribuye a la regulación tónica del músculo liso de las vías aéreas, modula las secreciones de las glándulas submucosas. Sin embargo, hace más de 20 años, la visión clásica de una inervación colinérgica excitatoria y una adrenérgica inhibitoria cambió considerablemente, al demostrarse la existencia del sistema no adrenérgico-no colinérgico (NANC), el cual es capaz de producir ambos efectos. Varias purinas y péptidos han sido postulados como neurotransmisores de este sistema; algunos de ellos coexisten con la acetilcolina o noradrenalina, por ejemplo, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) en los nervios colinérgicos y el neuropeptido Y en los nervios adrenérgicos.

En este trabajo se pretende describir los aspectos anatomo-fisiológicos de la inervación autónoma de las vías aéreas y la posible implicación de un mecanismo neuronal que contribuya en el desarrollo de la sintomatología en enfermedades respiratorias.

**PALABRAS CLAVE:** Inervación pulmonar. NANC. Fibra C.

### Abstract

Practically all organs of the respiratory system are under the control of the autonomic nervous system. Double vegetative innervation, sympathetic and parasympathetic, contributes to the regulation of airway smooth muscle tone, and modulates secretion from the submucosal glands. Nevertheless, more than 20 years ago, the classical view of excitatory cholinergic and inhibitory adrenergic innervation changed considerably when the existence was proved of the non-adrenergic non-cholinergic system (NANC), which is able to produce both effects. Several purines and peptides have been postulated as neurotransmitters of this system, and some of them coexist with the acetylcholine or norepinephrine; for example, vasoactive intestinal peptide (VIP) on cholinergic nerves and neuropeptide Y in the adrenergic nerves. The aim of this paper is to describe the anatomo-physiological aspects of the airways' autonomic innervation and the possible implication of a neural mechanism that contributes in the development of the symptomatology in respiratory diseases. (Gac Med Mex. 2013;149:502-8)

**Corresponding autor:** Patricia Segura Medina, psegura@iner.gob.mx

**KEY WORDS:** Pulmonary innervation. NANC. C fiber.

### Introducción

El SNA controla muchos aspectos de la función respiratoria, incluyendo la regulación del tono de la musculatura lisa de la vía aérea, la secreción de moco

de las glándulas submucosas, las células epiteliales, la permeabilidad vascular y el flujo sanguíneo. Diversos estudios sugieren que una mayor actividad neuronal puede desempeñar un papel clave en la sintomatología y la fisiopatología de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias<sup>1</sup>. Desde el punto de vista anatómico, el sistema nervioso humano está integrado por el encéfalo y la médula espinal, que conforman el

#### Correspondencia:

\*Patricia Segura Medina  
Calzada de Tlalpan, 4502  
Col. Sección XVI, C.P. 14080, México, D.F.  
E-mail: psegura@iner.gob.mx

---

Fecha de recepción en versión modificada: 23-08-2013  
Fecha de aceptación: 09-09-2013

sistema nervioso central, del cual emergen fibras nerviosas que se distribuyen en los diferentes órganos corporales a lo que en conjunto se denominan sistema nervioso periférico. Sin embargo, dentro de una clasificación funcional, el sistema nervioso se ha dividido en dos grandes categorías, el sistema nervioso somático, encargado de regular aquellas funciones que están bajo el control voluntario, y el sistema nervioso autónomo (SNA), responsable de las actividades orgánicas involuntarias.

El SNA está conformado a su vez por el sistema nervioso simpático, cuyo mediador principal es la noradrenalina, y el sistema nervioso parasimpático, el cual posee como neurotransmisor más relevante la acetilcolina, motivo por el cual también es denominado colinérgico. En la década de 1980 la visión clásica de una inervación colinérgica cambió considerablemente al demostrarse la existencia del sistema NANC, que puede ser inhibitorio o excitatorio. Varias purinas y péptidos han sido postulados como neurotransmisores de este sistema; algunos de ellos coexisten con la acetilcolina o noradrenalina, por ejemplo el VIP en los nervios colinérgicos y el neuropéptido y en los adrenérgicos<sup>2-4</sup>.

El pulmón se encuentra inervado por vías sensoriales aferentes y motores eferentes. Los nervios vagos y los ganglios torácicos simpáticos 4.<sup>º</sup> y 5.<sup>º</sup> contribuyen con fibras que forman los plexos pulmonares anterior y posterior en el hilio pulmonar. De estos plexos surgen dos redes nerviosas, los plexos peribronquial y periarterial. El plexo peribronquial se divide a su vez en extracondral (entre el cartílago y la adventicia) y subcondral (entre el cartílago y el epitelio). Algunas células ganglionares están repartidas en el plexo peribronquial, disponiéndose principalmente en el plexo extracondral<sup>3,5</sup>.

## Inervación colinérgica de las vías aéreas

### Estudios morfológicos

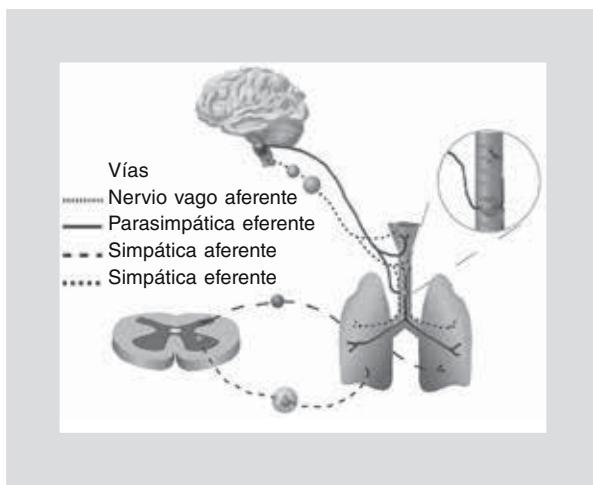
Generalmente es aceptado que los nervios colinérgicos juegan un papel preponderante en la regulación del calibre de las vías aéreas en muchas especies, incluyendo al humano, ya que constituyen el principal mecanismo constrictor de las vías aéreas. La distribución general de la inervación colinérgica fue descrita a inicios del siglo XX y se basaba principalmente en procedimientos histológicos, como el azul de metileno y las tinciones argénticas. Las fibras nerviosas eferentes corren a lo largo del vago y hacen sinapsis en los

pequeños ganglios parasimpáticos, localizados en las paredes de las vías aéreas. Desde ahí, las fibras nerviosas posganglionares inervan a los órganos blanco, al músculo liso de las vías aéreas y a las glándulas submucosas. La inervación colinérgica de las vías aéreas humanas ha sido estudiada a fondo mediante histoquímica, microscopía electrónica y mapeo de receptores colinérgicos. En las vías aéreas humanas, la inervación colinérgica se ha confirmado hasta los bronquiolos terminales<sup>6</sup>.

Se han utilizado tinciones para acetilcolinesterasa en diferentes mamíferos, demostrándose la presencia de fibras nerviosas que contienen acetilcolinesterasas en el músculo liso y las glándulas bronquiales, lo que modula la respuesta colinérgica en el pulmón. En el tejido pulmonar del ser humano, la tinción para acetilcolinesterasa permitió demostrar la presencia de una rica red de nervios que inervaban glándulas bronquiales y al músculo liso de las vías aéreas. No se encontraron fibras nerviosas positivas a acetilcolinesterasa en los vasos sanguíneos bronquiales, ni en el epitelio de las vías aéreas, mientras que estas fibras sí se encontraron en el músculo liso de los bronquios secundarios hasta los bronquiolos terminales. Los microganglios, localizados principalmente en los plexos extracondrales, contienen fibras y cuerpos neuronales positivos a acetilcolinesterasa. Estos datos se corroboraron mediante microscopía electrónica, demostrando la presencia de perfiles nerviosos con vesículas agranulares pequeñas (30-50 nm de diámetro) entre las células del músculo liso o los acinos glandulares del tracto respiratorio bajo de las vías aéreas humanas<sup>3,6,7</sup>.

### Estudios fisiológicos

La inervación colinérgica de las vías aéreas ha sido estudiada en animales empleando estimulación eléctrica del campo y de los nervios vagos. La estimulación eléctrica de los extremos distales de los nervios vagos seccionados provoca broncoconstricción. Esta respuesta puede bloquearse con el antagonista muscarínico atropina y es aumentada por los inhibidores de la colinesterasa. La constricción ocurre desde la tráquea hasta los bronquiolos mayores. La constricción máxima se ve en los bronquios de tamaño intermedio, de 1-5 mm en perros y de 0.8-2 mm en gatos. Los ductos alveolares y los bronquiolos terminales no responden a dicha estimulación. El inicio de las respuestas constrictoras es rápido y fácilmente reversible, sugiriendo que se debe a la contracción del músculo liso, más que a un edema de la mucosa o a la producción

**Figura 1.** SNA de las vías aéreas.

de moco. La estimulación eléctrica de campo de preparaciones de vías aéreas aisladas de diferentes especies animales y humanas provoca una contracción que puede bloquearse por tetrodotoxina, lo cual indica que los nervios son responsables de esta respuesta. También puede inhibirse con atropina, involucrando la liberación de acetilcolina desde las terminaciones nerviosas<sup>8,9</sup>.

La existencia de un tono muscular vagal de reposo en la vía aérea se ha demostrado en animales de laboratorio, cortando o enfriando los nervios vagos, así como mediante la administración de atropina. Estos procedimientos originan broncodilatación, modificando que los impulsos nerviosos son llevados desde el sistema nervioso central a través de los vagos para mantener el tono normal de las vías aéreas. Esto se confirmó con el registro de potenciales de acción, caracterizados como disparos irregulares durante el reposo de las fibras nerviosas vagales eferentes que inervan la tráquea y los bronquios de gatos y perros. La existencia de un tono vagal de reposo en las vías aéreas humanas se postuló al encontrar que la inhalación de atropina o de bromuro de ipratropio provocaba dilatación de las vías aéreas grandes y pequeñas en sujetos sanos. En animales de laboratorio se ha encontrado que una gran cantidad de estímulos mecánicos y químicos modifican el tono broncomotor, el calibre de la laringe y la secreción de moco<sup>10,11</sup>. Estos estímulos pueden aumentar o disminuir el tono colinérgico vagal al estimular las terminaciones nerviosas sensoriales. La existencia de un reflejo colinérgico se infirió en estudios de animales al demostrar que algunos estímulos particulares causaban un incremento en la actividad de los nervios

sensoriales y una respuesta que podía abolirse bloqueando los nervios sensoriales o motores.

### Nervio vago

El nervio vago proporciona la inervación parasimpática del tracto respiratorio y sensorial de las fibras pulmonares que se originan en la raíz dorsal de los ganglios, las mismas que corren alrededor de los nervios simpáticos. El nervio vago se divide en laríngeo superior y recurrente laríngeo, que llevan fibras sensoriales y preganglionares parasimpáticas a la tráquea y los bronquios principales; pequeñas ramas vagales proporcionan inervación al resto de las vías respiratorias<sup>12</sup> (Fig. 1).

Los cuerpos celulares de las fibras sensoriales vagales están localizados en los ganglios yugular y nodoso con proyecciones periféricas para la vía aérea y centrales para la médula espinal. La estimulación inadecuada de estos nervios puede asociarse a varios síntomas de enfermedades alérgicas (por ejemplo, asma y rinitis) y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como estornudos, tos, hipersecreción de moco y broncoconstricción<sup>1,13-14</sup>. Los mecanismos que participan en el funcionamiento anormal de los nervios de las vías respiratorias en enfermedades inflamatorias no han sido descritos en su totalidad. Sin embargo, se ha pensado que la liberación de neurotransmisores sensibiliza la fibra nerviosa, incrementando la actividad eléctrica y la liberación de mediadores químicos de la terminal nerviosa<sup>14</sup>.

### Nervios eferentes vagales

Los nervios eferentes parasimpáticos inician en los núcleos vagales motores, de donde parten fibras pre-ganglionares que corren en los nervios vagos, penetran a las paredes de las vías aéreas y llegan al plexo extracondral, donde hacen relevo en los ganglios parasimpáticos. Desde estos ganglios, fibras posganglionares inervan al músculo liso, glándulas submucosas y vasos sanguíneos; sin embargo, la densidad de la inervación decrece desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales. Muchos mediadores influyen en la liberación de acetilcolina de los nervios posganglionares en las vías aéreas. Los mediadores inflamatorios y los neuropéptidos sensibilizan los ganglios parasimpáticos, e incrementan de esta forma los mecanismos de reflejos colinérgicos<sup>5,15</sup>.

Las fibras nerviosas preganglionares simpáticas provienen de la médula espinal y hacen sinapsis en

los ganglios cervicales y paravertebrales. De estos sitios nacen las fibras posganglionares, que al ingresar a las paredes de las vías aéreas se entremezclan con las fibras colinérgicas para inervar a los órganos blanco. Las vías aéreas humanas tienen escaso aporte simpático, especialmente en las de mayor calibre, donde proveen inervación a las glándulas submucosas, los vasos sanguíneos y en menor grado al músculo liso.

### **Nervios aferentes vagales**

La presencia de nervios aferentes ha sido descrita mediante estudios fisiológicos, registrando los impulsos nerviosos de las rutas aferentes desde el receptor. Se han descrito tres tipos diferentes de receptores<sup>13,16</sup>:

- Receptores de adaptación lenta. Son terminales nerviosas mielínicas con una velocidad de conducción de 30-50 m/s. Localizados en el músculo liso de las vías aéreas centrales e intrapulmonares, son responsables del reflejo de inflación de Hering-Breuer y del de broncodilatación o distensión de las vías aéreas<sup>17</sup>.
- Receptores de adaptación rápida, también conocidos como receptores de irritación. Son fibras nerviosas mielínicas aferentes con una velocidad de conducción de 20-40 m/s. Algunas de sus ramas terminales se localizan en el epitelio, cercanas al lumen de las vías aéreas. Responden a una gran variedad de estímulos mecánicos y químicos. Su estimulación causa broncoconstricción refleja, tos e hiperventilación.
- Terminaciones nerviosas denominadas fibras C. Son fibras nerviosas amielínicas; presentan una velocidad de conducción de 1-2 m/s. Se han clasificado en fibras C pulmonares y fibras C bronquiales. Las fibras C pulmonares corresponden a los denominados receptores J y probablemente se localizan en estrecha proximidad a los capilares pulmonares y alvéolos. La estimulación de las fibras C bronquiales produce broncoconstricción refleja, incremento en la secreción de moco en las vías aéreas, hipotensión, bradicardia, respiración rápida y superficial o apnea.

### **Inervación adrenérgica de las vías aéreas**

El aporte nervioso simpático a los pulmones está menos caracterizado y desarrollado que el sistema parasimpático, como ya se ha mencionado anteriormente. Las fibras nerviosas preganglionares que se originan en los seis segmentos torácicos superiores de

la médula espinal hacen sinapsis en los ganglios cervicales medio e inferior y en los cuatro ganglios torácicos prevertebrales superiores. Las fibras nerviosas posganglionares se dirigen al pulmón, donde entran por el hilum y se mezclan entre los nervios colinérgicos formando un denso plexo alrededor de las vías aéreas y los vasos sanguíneos<sup>5,18</sup>. El sistema adrenérgico controla las vías aéreas de dos formas: inervándolas directamente por medio de nervios simpáticos o a través de catecolaminas circulantes liberadas desde la médula adrenal en humanos; las fibras simpáticas inervan los vasos sanguíneos bronquiales, las glándulas submucosas y los ganglios parasimpáticos; solo algunas inervan al músculo liso de las vías aéreas.

Algunos estudios morfológicos indican que, en contraste con la densa inervación parasimpática, la inervación simpática de las vías aéreas es muy escasa. Hay variaciones considerables entre especies: las vías aéreas de gatos y becerros tienen una inervación simpática más abundante en comparación con la de conejos o ratas<sup>19</sup>. Estudios de las vías aéreas humanas por medio de inmunofluorescencia demuestran la existencia de una escasa inervación adrenérgica de las glándulas submucosas, las arterias bronquiales y, menos aún, las fibras asociadas al músculo liso. El uso de inmunohistoquímica con anticuerpos antidopamina-b-hidroxilasa ha confirmado la presencia de fibras nerviosas adrenérgicas asociadas a los vasos sanguíneos, y pocas fibras relacionadas con el músculo liso de las vías aéreas. En tejido pulmonar humano la microscopia electrónica demostró perfiles axónicos que contenían pequeñas vesículas granulares (30-50 nm de diámetro) que se consideraron adrenérgicas, tanto en el músculo liso como en las glándulas bronquiales. Este tipo de perfil axónico también se ha encontrado en algunos ganglios de tráqueas humanas. Estudios funcionales indican que en algunas especies animales sí existe una inervación adrenérgica activa. La estimulación eléctrica de campo en tráquea de cobayo provoca una contracción inhibida por el pretratamiento con atropina y una relajación parcialmente bloqueada por la preincubación con propranolol<sup>20</sup>. Sin embargo, en estudios similares con vías aéreas humanas el propranolol no afectó la relajación inducida neuronalmente. Por eso, en las vías aéreas humanas el sistema no adrenérgico inhibitorio parece ser el principal mecanismo de relajación. Sin embargo, la inervación adrenérgica puede influir indirectamente sobre el tono broncomotor al interactuar con el sistema colinérgico a nivel ganglionar o posganglionar. Es posible que en el humano la influencia de los nervios simpáticos modifique el

tono de la musculatura lisa de la vía aérea, como en los pacientes sometidos a simpatectomía dorsal superior por sufrir hiperhidrosis palmar, donde se aprecia una reducción en los volúmenes pulmonares y del flujo respiratorio máximo<sup>21</sup>. La administración de antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos como el propranolol en humanos sanos no causa broncoconstricción o quizás solo ocasionalmente<sup>19,20</sup>.

## Inervación NANC de las vías aéreas

La inervación inhibitoria NANC (iNANC) de las vías aéreas fue demostrada por primera vez en la tráquea del cobayo, donde la estimulación eléctrica de campo producía una respuesta bifásica. La contracción inicial era bloqueada por atropina y su relajación subsecuente era solo parcialmente inhibida por el propranolol. La porción de la relajación resistente al propranolol era bloqueada por la incubación de tetrodotoxina (TTX), lo que indicaba una respuesta de origen nervioso. La broncodilatación no adrenérgica ha sido demostrada en varias especies en experimentos *in vivo* e *in vitro*, con excepción de la rata y el perro<sup>3</sup>. En humanos ha sido demostrada su existencia en estudios *in vitro*, donde se ha observado que el bloqueo  $\beta$ -adrenérgico no modifica la respuesta inhibitoria ante la estimulación eléctrica. En los felinos, la estimulación mecánica de la mucosa laríngea produce broncoconstricción transitoria sensible a la atropina y una broncodilatación prolongada, resistente a la inhibición  $\beta$ -adrenérgica con propranolol<sup>2,3,5</sup>.

El sistema nervioso no adrenérgico inhibitorio puede activarse de manera refleja; dicha activación de los nervios inhibitorios también existe en las vías aéreas humanas. De igual forma, los nervios no colinérgicos excitatorios también pueden estimularse por irritación mecánica o química, incluyendo éter, formalina, capsaicina y humo de cigarro<sup>22,23</sup>.

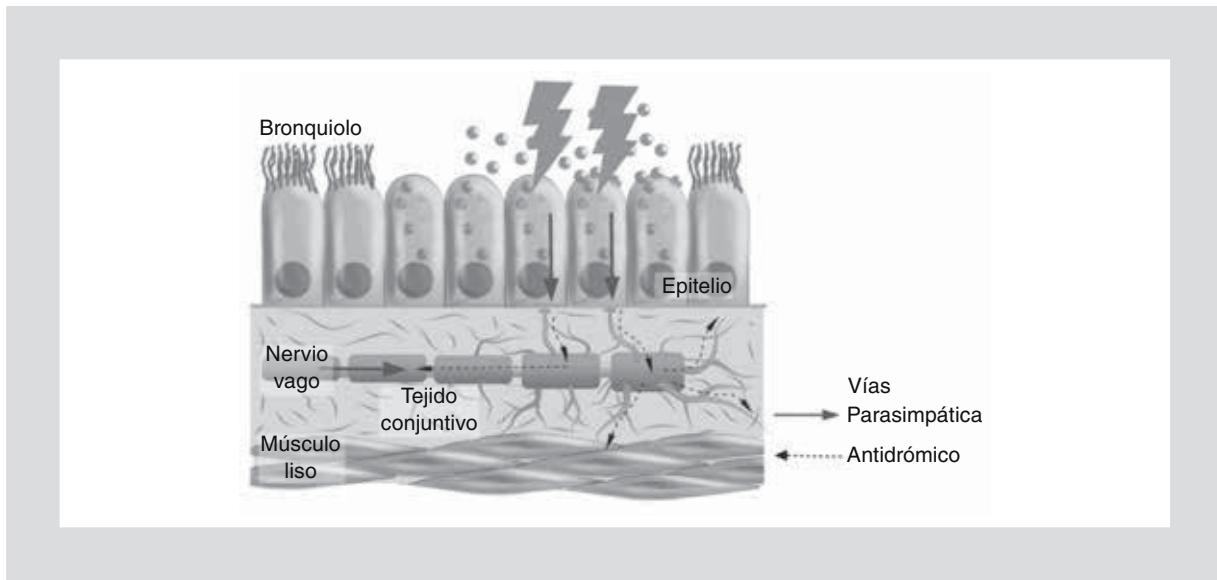
La broncoconstricción no colinérgica no ha podido ser demostrada consistentemente en las vías aéreas humanas. Sin embargo, se sospecha de la existencia de nervios no colinérgicos excitatorios debido a las contracciones inducidas por capsaicina en bronquios aislados. La capsaicina produce la degranulación en las terminaciones de las fibras C y libera diversos neuropéptidos. La inhalación de capsaicina causa tos (dosis dependiente) en personas normales y voluntarios, así como en sujetos con asma leve<sup>24</sup>. También causa disminución dosis dependiente en la conductancia específica de las vías aéreas en humanos sanos y asmáticos, un efecto que se reduce visiblemente con

el tratamiento previo de bromuro de ipratropio. El curso temporal de esta broncoconstricción (decremento máximo de la conductancia específica de las vías aéreas a los 20 s después de la exposición y con una duración mayor a 60 s) y su reducción por un fármaco anticolinérgico son indicativos de que la respuesta broncoconstrictora ante la inhalación de capsaicina se debe principalmente a un reflejo colinérgico vagal, y no a un reflejo axónico local y su liberación de neuropeptídos<sup>22</sup>.

Los nervios NANC también intervienen en el control de la secreción de moco. Algunos fármacos bloqueadores adrenérgicos y colinérgicos inhiben solo parcialmente la secreción mucosa en la tráquea de gato después de la estimulación de los nervios vagos.

La estimulación antidiáfrica de las fibras C aferentes produce vasodilatación cutánea, en la mucosa nasal y pulpa dental, edema local debido al incremento en la permeabilidad vascular de las proteínas plasmáticas en la piel y tracto respiratorio, aunado a la presencia de dolor e infiltrado y activación de células inflamatorias; estas respuestas son conocidas como inflamación neurogénica<sup>25</sup>. En 1901, se describieron las fibras vasodilatadoras de los nervios sensitivos periféricos, que al ser estimuladas antidiárficamente dilataban los vasos sanguíneos en la piel. El concepto de un reflejo axónico implica que los nervios sensitivos pueden tener una función efectora periférica. La estimulación de los nervios sensitivos se inicia no solamente con impulsos ortodrómicos que viajan hacia la espina dorsal, sino también con impulsos antidiárficos que se dispersan a través de las ramas terminales (colaterales axónicas) de los nervios sensitivos (Fig. 2). El concepto de reflejo axónico se desarrolló principalmente en la piel, donde se ha demostrado que la respuesta de rubor o vasodilatación se dispersa por varios centímetros desde el punto de la lesión mediado por reflejos axónicos de las terminaciones nerviosas sensitivas<sup>26-27</sup>.

La inflamación neurogénica ha sido ampliamente descrita en las vías aéreas de los roedores. Una amplia gama de estímulos puede inducir inflamación neurogénica en las vías aéreas de estos animales. Szallasi y Blumberg fueron los primeros en describir la inflamación neurogénica en el tracto respiratorio<sup>28</sup>. Encontraron que en ratas y cobayos la aplicación tópica de capsaicina, la inhalación de humo de cigarro o la estimulación eléctrica de los vagos incrementaban la extravasación de la proteína plasmática en las vías aéreas. Esta extravasación plasmática neurogénica ocurre en la mucosa nasal de las vías aéreas altas (epiglótis y cuerdas vocales) y en las vías aéreas bajas



**Figura 2.** Mecanismo del reflejo axónico en el tracto respiratorio. La estimulación de una rama nerviosa sensitiva propaga un impulso aferente asináptico a lo largo del axón hasta su punto de división, donde a través de otra rama se transmite antidiárticamente hacia el órgano efector, liberando neuropéptidos sensitivos (SP, CGRP) inductores de inflamación neurogénica.

desde la tráquea hasta los bronquiolos. El incremento en la permeabilidad vascular era inhibido por el pre-tratamiento con capsaicina y por un antagonista de sustancia P (SP). La administración exógena de SP reprodujo la filtración plasmática inducida por capsaicina o mediante la estimulación eléctrica nerviosa. Asimismo, el efecto de la SP no era alterado por el vaciamiento de los nervios sensitivos con capsaicina. Consecuentemente postularon que la SP liberada por las fibras nerviosas sensibles a capsaicina produce inflamación neurogénica de las vías aéreas<sup>26,29</sup>.

Estudios posteriores han demostrado que la extravasación plasmática en respuesta al aire frío, solución salina hipertónica o hiperpnea isocápnica depende de los nervios sensibles a capsaicina y que puede inhibirse con antagonistas de los receptores de taquicininas<sup>26</sup>.

Finalmente se ha observado que el incremento en la permeabilidad vascular inducido por histamina, bradícinina, acetilcolina o reto antigénico involucra taquicininas liberadas desde los nervios sensibles a capsaicina, como la fibra C.

El óxido nítrico (NO) ha sido identificado como el neurotransmisor broncodilatador no adrenérgico de las vías aéreas. La liberación neuronal de NO modula la respuesta colinérgica en las vías aéreas humanas *in vitro*, aparentemente a través de un antagonismo funcional con la acetilcolina liberada<sup>24</sup>. En las vías aéreas de cobayos, el péptido intestinal vasoactivo también media la respuesta iNANC. En humanos, el papel del VIP es controversial, pues ha sido reportado

que el número de terminaciones nerviosas inmunoreactivas al mismo disminuye en pacientes que han fallecido por asma, aunque estudios subsecuentes no encontraron esta disminución en personas con dicha enfermedad<sup>5,22,30,31</sup>.

La presencia de nervios excitatorios NANC (eNANC) ha sido demostrada en las vías aéreas de cobayos en estudios *in vivo* e *in vitro*, lo cual ha evidenciado la contracción lenta en respuesta a la estimulación eléctrica de campo en presencia de atropina y propranolol en el bronquio principal. Esta respuesta contráctil resistente a la atropina abarca aproximadamente el 60% de la contracción máxima que puede ser inducida por la estimulación eléctrica. Los principales mediadores de este sistema eNANC son la SP, la neurocinina A (NKA) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), liberados de fibras sensoriales.

## Fibra C

Las fibras sensoriales C de las vías respiratorias son amielínicas y pueden clasificarse como bronquiales o pulmonares, según su sensibilidad a ciertas sustancias químicas exógenas provenientes de las arterias bronquiales o pulmonares. Las fibras C pulmonares, accesibles desde la circulación pulmonar, se encuentran localizadas en el parénquima pulmonar, mientras que las fibras C bronquiales se encuentran dentro de la mucosa de las vías aéreas y son predominantemente estimuladas por agentes depositados en este sitio<sup>5,32</sup>.

Este sistema de nervios no colinérgicos excitatorios (fibras C) es estimulado por irritación química (por ejemplo, diisocianato de tolueno, SO<sub>2</sub>, éter, formalina, capsaicina, humo de cigarro, pH ácido) o por diversos mediadores químicos (por ejemplo, histamina, bradicinina, acetilcolina, prostaglandinas, leucotrienos).

Las diferencias estructurales e histológicas entre los dos tipos de fibra no han podido establecerse aún. Las fibra C pulmonares son más sensibles a cambios de presión; el incremento en el volumen pulmonar resulta en un quimiorreflejo pulmonar que involucra bradicardia, hipotensión y apnea, seguido de una respiración rápida. La estimulación de la fibra C bronquial (principalmente por estímulos químicos) evoca respuestas similares, incluyendo broncoconstricción seguida de una respiración rápida, extravasación de plasma e hipersecreción de moco, además del reflejo tusígeno. Una característica de la fibra C es su quimiosensibilidad, en particular a la capsaicina, principal componente del chile. La capsaicina actúa como un componente activo excitatorio en neuronas aferentes primarias que contienen neuropéptidos. En modelos animales como el cobayo se ha encontrado que la capsaicina es altamente específica para estimular la fibra C<sup>33</sup>. Debido a esto, la capsaicina se utiliza ampliamente como herramienta farmacológica para vaciar estas fibras de sus neurotránsmisores<sup>28</sup>.

## Conclusiones

Existe mucha información sobre la inervación de las vías aéreas; sin embargo, el entendimiento del control neuronal involucrado en la regulación de las funciones fisiológicas es más complejo de lo que se había reconocido previamente. La inflamación neurogénica mediada por la liberación de neuropéptidos por fibras nerviosas sensitivas, estudiada a través de modelos animales de inflamación crónica, puede jugar un papel clave en el inicio y progresión de las anomalías que caracterizan a algunas enfermedades respiratorias. De esta manera, las propiedades funcionales de los nervios del tracto respiratorio y los aspectos de la inflamación neurogénica se convierten en un campo de investigación promisorio como blanco de futuras estrategias de tratamiento.

## Bibliografía

1. Belvisi MG. Overview of the innervation of the lung. *Curr Opin Pharmacol.* 2002;2:211-5.
2. Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub MH, Barnes PJ. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in humans. *Eur J Pharmacol.* 1992;210:221-2.
3. Spina D, Matera GM, Riccio MM, Page CP. A comparison of sensory nerve function in human, guinea-pig, rabbit and marmoset airways. *Life Sci.* 1998;63:1629-42.
4. Ward JK, Belvisi MG, Fox AJ, et al. Modulation of cholinergic neural-bronchoconstriction by endogenous nitric oxide and vasoactive intestinal peptide in human airways *in vitro*. *J Clin Invest.* 1993;92:736-42.
5. Belvisi MG, Stretton CD, Miura M, et al. Inhibitory NANC nerves in human tracheal smooth muscle: a quest for the transmitter. *J Appl Physiol.* 1992;73:2505-10.
6. Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci.* 1993;52:521-7.
7. Minette PA, Lammers JW, Dixon CM, McCusker MT, Barnes PJ. A muscarinic agonist inhibits reflex bronchoconstriction in normal but not in asthmatic subjects. *J Appl Physiol.* 1989;67:2461-5.
8. Fox AJ, Barnes PJ, Urban L, Dray A. An *in vitro* study of the properties of single vagal afferents innervating guinea pig airways. *J Physiol.* 1993;469:21-35.
9. Stretton CD, Mak JC, Belvisi MG, Yacoub MH, Barnes PJ. Cholinergic control of human airways *in vitro* following extrinsic denervation of the respiratory tract by heart-lung transplantation. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:1030-3.
10. Michoud MC, Jeanneney-Grosjean A, Cohen A, Amyot R. Reflex decrease of histamine induced bronchoconstriction after laryngeal stimulation in asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:1548-52.
11. Karlsson JA, Sant'Ambrogio G, Widdicombe JG. Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. *J Appl Physiol.* 1988;65:1007-23.
12. Björck G, Margolin G, Måbäck GM, Persson JK, Mattsson P, Hydman J. New animal model for assessment of functional laryngeal motor innervation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012 Oct;121(10):695-9.
13. Barnes PJ. Modulation of neurotransmission in airways. *Physiol Rev.* 1992;72:699-729.
14. Undem BJ, Kajekar R, Hunter DD, Myers AC. Neural integration and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:S213-20.
15. Belvisi MG. Airway sensory innervation as a target for novel therapies: an outdated concept? *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3:239-43.
16. Springall DR, Cadieux A, Oliveira H, Su H, Royston D, Polak JM. Retrograde tracing shows that CGRP-immunoreactive nerves of rat trachea and lung originate from vagal and dorsal root ganglia. *J Autonom Nerv Syst.* 1987;20:155-66.
17. Laghi F. Effect of inspiratory time and flow settings during assist-control ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2003 Feb;9(1):39-44.
18. Van Der Velden VH, Hulsmann AR. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation.* 1999;6:145-59.
19. Miura M, Ichinose M, Kimura K, et al. Dysfunction of nonadrenergic noncholinergic inhibitory system after antigen inhalation in actively sensitized cat airways. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:70-4.
20. Page CP, Spina D. Beta2-agonists and bronchial hyperresponsiveness. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;31:143-62.
21. Barnes PJ. Is asthma a nervous disease?. *Chest.* 1995;107:119S-24S.
22. Fisher JT. The TRPV1 ion channel: implications for respiratory sensation and dyspnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;167:45-52.
23. Takemura M, Quarcoo D, Niimi A, et al. Is TRPV1 a useful target in respiratory diseases?. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21:833-9.
24. Myers AC, Undem BJ. Electrophysiological effects of tachykinins and capsaicin on guinea pig parasympathetic ganglia. *J Physiol.* 1993;470:665-79.
25. Richardson JD, Vasko MR. Cellular Mechanisms of Neurogenic Inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:839-45.
26. Dib M, Zsengeller Z, Mitsialis A, et al. A paradoxical protective role for the proinflammatory peptide substance P receptor (NK1R) in acute hyperoxic lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297:L687-97.
27. Widdicombe JG. Overview of neural pathways in allergy and asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2003;16:23-30.
28. Szallasi A, Blumberg PM. Neurogenic component of phorbol ester-induced mouse skin inflammation. *Cancer Res.* 1989;49:6052-7.
29. Pisi G, Olivier D, Chetta A. The airway neurogenic inflammation: clinical and pharmacological implications. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009;8:176-81.
30. Howarth PH, Springall DR, Redington AE, Djukanovic R, Holgate ST, Polak JM. Neuropeptide containing nerves in endobronchial biopsies from asthmatic and non asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;13:288-96.
31. Toda N, Okamura T. The Pharmacology of Nitric Oxide in the Peripheral Nervous System of Blood Vessels. *Pharmacol Rev.* 2003;55:271-324.
32. Canning BJ, Chou YL. Cough sensors. I. Physiological and pharmacological properties of the afferent nerves regulating cough. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;187:23-47.
33. Fuller RW, Dixon CM, Barnes PJ. The bronchoconstrictor response to inhaled capsaicin in humans. *J Appl Physiol.* 1985;58:1080-4.