

# Rinomanometría y provocaciones nasales

Ruperto González Pérez, Paloma Poza Guedes,  
Ramón Vives Conesa

## 1. FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA RESISTENCIA NASAL

### 1.1. BASES ANATÓMICAS DE LA RESISTENCIA NASAL

El complejo nasosinusal comprende la pirámide nasal, fosas nasales y los senos paranasales. La nariz representa una pirámide triangular de base inferior formada por tres caras (derecha, izquierda y posterior), tres bordes (dos laterales y uno anterior), un vértice o raíz y una base. La cavidad nasal está dividida en dos mitades representadas por las fosas nasales que se abren hacia el exterior por las aberturas nasales o narinas, y por la parte posterior con la rinofaringe mediante las coanas. Cada cavidad nasal puede dividirse en dos partes: el vestíbulo nasal y la fosa nasal propiamente dicha. El vestíbulo nasal está constituido por diferentes cartílagos y delimitado por un orificio caudal u *ostium* y un orificio cefálico o dorsal que lo separa de las fosas nasales. Este orificio superior se denomina *límen nasi* o válvula nasal interna, representa la zona más estrecha de toda la cavidad nasal y adopta la forma de una hendidura o de un triángulo muy prolongado.<sup>1</sup>

La fosa nasal está formada por los huesos lagrimal, porción medial del hueso maxilar, laberinto etmoidal, parte superior de la lámina medial del esfenoides y cornete inferior. Estos huesos conforman una cavidad que constituye un desfiladero para el paso del aire con una serie de relieves que permiten que el flujo aéreo tenga un patrón laminar.

La vascularización de la mucosa nasal presenta una gran importancia fisiológica

por su relación con las resistencias nasales. Esta vascularización consta de al menos cuatro tipos de vasos: vasos precapilares de resistencia, capilares, venas y tejido venoso eréctil y anastomosis arteriovenosas.<sup>2</sup> Entre los capilares y las vénulas están interpuestos los sinusoides cavernosos, que se localizan en la parte basal de la lámina propia, especialmente a nivel de los cornetes. En esta localización la capa endotelial es continua y está sostenida por una red de fibras de colágeno y elásticas, envueltas por células musculares lisas cuya actividad hace que los sinusoides puedan cambiar rápidamente de volumen en función del estado de depleción sanguínea. Son considerados capilares especializados y adaptados a las demandas de tipo funcional de las fosas nasales, como órgano respiratorio.

La sangre puede evitar la red capilar a través de anastomosis arteriovenosas; esto explica que el flujo sanguíneo total por centímetro cúbico sea el más grande de nuestra economía, incluyendo músculo, cerebro e hígado.<sup>3</sup>

### 1.2. CONTROL DE LA RESISTENCIA NASAL

#### *Válvulas nasales*

Una válvula es una estructura que regula el movimiento de un fluido en una determinada dirección. Mink<sup>4</sup> fue el primero en utilizar el término 'válvula nasal' en 1940, destacando la importancia funcional de su límite más anterior, el ostium interno, en la respiración nasal. Esta definición anatómica fue sustituida posteriormente por el con-

cepto funcional de la válvula nasal, que representaría el área más estrecho de la vía nasal, es decir aquel con la mayor resistencia. Según los estudios de Van Dishoeck<sup>5</sup> en 1957: "La resistencia de una corriente de aire en un tubo corto y con diámetros variables, como la nariz, viene determinada principalmente por el punto más estrecho." Más recientemente, Bridger y Proctor<sup>6</sup> emplean otra definición funcional haciendo referencia a la zona del cartílago lateral superior de la nariz que actuaría como un segmento 'deformable' limitando el flujo aéreo.

Grymer<sup>7</sup> utiliza la rinometría acústica para localizar el área mínima de sección transversal en el extremo anterior del cornete inferior y como se desplaza más anteriormente hacia el ostium interno durante la descongestión nasal. Existe un trabajo posterior de Tarabichi y Fanous<sup>8</sup> donde cuestionan que, desde el punto de vista aerodinámico, sería preferible reproducir el plano perpendicular al flujo aéreo, más que la propia pared de la cavidad nasal. Sus hallazgos indican que la válvula nasal es una estructura oblicua (en el plano sagital) limitada lateralmente por el extremo caudal del cartílago lateral superior, medialmente por el *septum* y por el borde inferior del orificio piriforme en su límite ventral. El estudio demostró:

1. Que la mayor parte del flujo aéreo, discurre en la parte ventral de la válvula cercana al borde inferior de la abertura piriforme.
2. Que el área dorsal de la válvula actúa como un espacio muerto con una mínima cantidad de flujo.
3. Que el borde inferior de la apertura piriforme es el factor clave en la geometría de la cavidad nasal anterior responsable del patrón de flujo mencionado en los dos puntos anteriores.
4. La supresión del borde inferior de la apertura piriforme produce una distribución más regular del flujo a través de la válvula, incrementándolo hacia la parte dorsal de la misma.

### ***Fisiología de la válvula nasal***

Bridger y Proctor<sup>6</sup> se refieren a la válvula nasal como una zona del cartílago lateral superior de la nariz, que actuaría como un segmento 'deformable' produciendo una limitación al flujo aéreo. El aumento de las presiones negativas nasofaríngeas e intranasal para producir más flujo se traduce en un incremento proporcional del gradiente

de presión transmural (presión atmosférica/presión intranasal) hasta que esta última alcanza un valor crítico que desencadenaría el colapso del cartílago lateral superior. Este mecanismo valvular limitaría por tanto la cantidad de flujo aéreo producido en la cavidad nasal. Podríamos especular que una vez superada la capacidad de la nariz para acondicionar el aire por un exceso de flujo aéreo, el mecanismo valvular intervendría para dirigir parte del flujo hacia la cavidad oral. Sólo dos variables controlan el cierre de la válvula:

1. La cantidad de presión negativa allí generada.
2. El gradiente crítico de presión transmural, que está en función de las propiedades mecánicas del cartílago y los tejidos blandos.

El papel de la musculatura alar resulta controvertido. Según los estudios de Eccles<sup>9</sup>, la contracción de la musculatura alar produce cambios en la morfología del vestíbulo nasal para evitar su colapso. Se ha comprobado además que la parálisis facial produce colapso prematuro de la válvula y alteraciones en la relación flujo-presión.<sup>10</sup> Por otra parte, se ha visto que el movimiento activo de la ventana nasal, puede alterar la elasticidad de la válvula y evitar su colapso.<sup>11</sup> El cierre patológico de la válvula nasal dependería por tanto de:

1. Un bajo gradiente de presión transmural.
2. Un aumento en la presión negativa producida en la propia válvula, necesaria para mantener un flujo aéreo normal.

Desde el punto de vista clínico, unas paredes nasales flácidas supondrían un cambio de las propiedades mecánicas de los cartílagos y tejidos blandos, disminuyendo la presión transmural. Asimismo, cualquier tipo de obstrucción en el área de la válvula o anterior a ésta aumentaría la presión negativa generada en la válvula provocando su cierre. El cierre valvular que ocurre bajo condiciones de estrés, representa una respuesta fisiológica normal.

### ***Válvula turbinal***

La válvula nasal y los cornetes constituyen las principales zonas de resistencia al flujo aéreo en la cavidad nasal. La llamada válvula turbinal, está constituida por la pa-

red externa de las fosas nasales, es decir por los cornetes propiamente dichos, inferior y medio principalmente, y las estructuras eréctiles del septum. Las resistencias nasales constituyen el 50% de las resistencias de todo el árbol respiratorio. En este sentido, Uddstromer<sup>12</sup> afirma que en una nariz de configuración anatómica normal, el 70% de las resistencias nasales son debidas a la válvula nasal mientras que el 30% restante corresponde a los cornetes.

Eccles<sup>9</sup> destaca tres regiones importantes que contribuyen a la resistencia de las vías aéreas: el vestíbulo nasal, la válvula nasal y los cornetes. Los cornetes presentan un área de sección transversal superior al de la válvula nasal, y en la nariz normal supone una mínima contribución a la resistencia total de la vía aérea. Van Dishoek matiza este aspecto, afirmando que si las fosas nasales son más amplias de lo normal, la casi totalidad de las resistencias dependería de la válvula nasal, mientras que si son más estrechas, serían los cornetes, en su fase congestiva del ciclo, los principales responsables de la misma.<sup>13</sup>

### 1.3. FACTORES QUE INFLUENCIAN LA RESISTENCIA NASAL

#### *Aerodinámica y flujo aéreo nasal*

La importancia del flujo aéreo nasal y las dificultades para cuantificarlo datan ya del siglo XIX. Kayser<sup>14</sup> realiza en 1895 la primera descripción conocida del problema en la literatura científica: "Aunque en la mayor parte de los casos parece sencillo determinar la obstrucción total de la nariz en una exploración, resulta difícil en muchas ocasiones traducir este hallazgo en datos objetivos que justifiquen que ese estrechamiento de la vía aérea dificulte la función respiratoria nasal. Es por consiguiente importante realizar una exploración funcional de la nariz, es decir determinar si el flujo de aire a través de la nariz es normal..."

Cuando Kayser realizó estas observaciones el único método disponible para estudiar el flujo aéreo nasal era el presentado por Zwaardemaker de Utrech, que utilizaba un espejo frío para medir la condensación de cada fosa en espiración. Este método no permitía la cuantificación del flujo aéreo nasal, sino tan sólo una medida de la conductancia relativa de cada fosa nasal.

Las características aerodinámicas de la columna de aire que atraviesa las fosas nasa-

les vienen condicionadas tanto por factores estáticos invariables (conformación anatómica) que delimitan la trayectoria de la corriente aérea, como por factores dinámicos variables en el espacio y el tiempo (variaciones del área de la sección de la pirámide móvil fibrocartilaginosa, fenómenos vasomotores).

Distintos fisiólogos del siglo XIX destacaron ya la importancia del flujo aéreo nasal y su relación con el olfato; el desarrollo posterior de la rinología llevó a los clínicos a interesarse cada vez más sobre las funciones de la nariz. Desde entonces se han desarrollado diferentes modelos de estudio para conocer y evaluar objetivamente el flujo aéreo nasal.

El modelo ideal para estudiar el flujo aéreo nasal consistiría en realizar mediciones directas *'in vivo'*. Esto no resulta sencillo debido a sus pequeñas dimensiones y la inaccesibilidad de la vía aérea nasal. Además, cualquier instrumento de medida introducido en la vía aérea, modificará el patrón de flujos e interferirá el estudio. Si se obtienen mediciones de forma indirecta hemos de asumir que pueden resultar inexactas e incluso producir resultados contradictorios. Los modelos de simulación numérica por ejemplo, serían prácticamente inviables sin asumir condiciones de flujo aéreo laminar y constante.<sup>8</sup> Por otra parte, en los modelos *'in vitro'* es difícil reproducir la compleja anatomía nasal, sus condiciones físicas y su variable topografía.

Los primeros intentos para determinar los patrones aéreos nasales humanos *'in vivo'* se basaron en observaciones sobre la distribución de partículas de polvo aerotransportado<sup>15,16</sup>, pero sus resultados fueron contradictorios. Los estudios *"in vitro"* sobre los patrones de flujo aéreo realizados por Proetz<sup>17</sup>, Stuiver<sup>18</sup>, y Swift y Proctor<sup>19</sup> utilizaron agua teñida en moldes nasales de tamaño natural. Basándose también en moldes obtenidos de cadáver, Proetz describe, que la mayor parte del aire inspirado se dirigía hacia el meato medio. Stuiver observa que del 5-20% del aire inspirado, pasa a través de la 'hendidura olfatoria', dependiendo de la tasa de flujo aéreo continuo total.

Swift y Proctor<sup>19</sup> fueron los primeros en trazar las diferentes 'zonas de velocidad' del flujo aéreo inspiratorio nasal, describiendo que la mayoría del flujo transcurría través de la parte media de la vía aérea, mientras que una pequeña parte lo hace a modo de remolinos de aire recirculante en la parte su-

perior del modelo nasal. Estos estudios están limitados por:

1. La geometría aproximada del modelo, tanto por la representación plana del tabique nasal como por las modificaciones tisulares postmortem
2. La utilización de dispositivos invasivos para medir velocidades
3. El pequeño tamaño del modelo.

Schreck y colaboradores<sup>20</sup> crearon a partir de imágenes obtenidas por resonancia magnética un modelo a escala, observando el flujo de agua teñida a su través. Observan que mientras los flujos inspiratorios permanecen constantes, el fluido aumenta su velocidad hasta la zona más estrecha de la 'nariz exterior'; una vez superado este punto, se produce una rápida desaceleración en el flujo, al expandirse la vía aérea. Dicha expansión crea un gradiente de presión que produce la separación del flujo en dos vértices, el más grande, en la zona superior de la 'nariz exterior' y otro en la parte inferior de la misma. Los flujos inspiratorios penetran la 'nariz interior' de un modo bastante uniforme. La medida de las velocidades, tomadas a flujos fisiológicos de 200 y 400 ml/s en las distintas secciones, indicó que la mayor parte del fluido pasa a través de la parte central de la cavidad nasal. Respecto a los flujos espiratorios, el fluido teñido proveniente de la nasofaringe se introduce en el interior de la nariz sin separación del flujo, alcanza las fosas nasales con un flujo en torbellino, separándose anteriormente al punto más estrecho de la vía antes de salir al exterior.

Citando a Swift y Proctor<sup>19</sup> podríamos asumir que el flujo aéreo nasal es de tipo laminar en el vestíbulo y en la válvula nasal para hacerse turbulento una vez superado dicho punto. A nivel de la nasofaringe, el flujo vuelve a aumentar su velocidad así como a cambiar nuevamente su dirección para hacerse vertical al desplazarse desde la faringe y laringe hasta la tráquea.

### **Ciclo nasal**

Al fenómeno de la dominancia alternante del flujo aéreo de una a otra fosa nasal en un periodo de varias horas, se le aplica el término de *ciclo nasal*. Kayser<sup>14</sup> realizó repetidas medidas del flujo aéreo nasal en voluntarios sanos demostrando la variabilidad de la conductancia nasal así como su alternancia de una a otra fosa en periodos que van desde los 30 minutos a varias horas. A

pesar de que Kayser nunca utilizó el término "ciclo nasal", se le considera el primero en describirlo y explicarlo: "...debido a cambios en la cantidad de sangre que fluye a través de los tejidos cavernosos de la concha nasal." Eccles<sup>21</sup> utiliza el término *ciclo nasal* refiriéndose a "aquellos cambios espontáneos y frecuentemente recíprocos en el flujo aéreo nasal unilateral asociados con la congestión y descongestión de los senos venosos nasales" Dado que los cambios en las resistencias nasales no son siempre recíprocos, que existen además sujetos con cambios en las mismas sin ninguna relación entre ambos lados de la nariz, y que hay poca evidencia acerca de la periodicidad de los mismos, ésta denominación de ciclo nasal, podría resultar incorrecta.<sup>22</sup>

Generalmente somos incapaces de percibir las variaciones del flujo aéreo entre ambas fosas nasales dado que la resistencia nasal total se mantiene relativamente constante.<sup>23</sup> Este hecho fue descrito por Guillem en 1967, que empleando la rinomanometría demostraron que la resistencia total nasal permanecía constante a pesar de los continuos cambios de diámetro en las fosas nasales izquierda y derecha.<sup>24</sup> Este hallazgo puede aparecer en un 70-80% de la población según describen algunos autores.<sup>25-26</sup>

Uno de los principales problemas para determinar la incidencia del ciclo nasal en población sana se debe a la falta de consenso acerca de cuales serían los cambios en el flujo aéreo que realmente constituyen un ciclo nasal. Mediante técnicas de rinomanometría anterior pasiva se ha visto como los niños con edades de 3 a 6 años no presentan ciclo nasal alternante,<sup>27</sup> incrementándose en la adolescencia y disminuyendo en la edad adulta.<sup>28</sup> Respecto a la periodicidad de estos cambios de los flujos aéreos, aparecen recogidos en la literatura intervalos que van desde los 30 minutos hasta las 4 horas.<sup>29</sup>

Se considera que el sistema nervioso simpático controla el ciclo nasal, comprobándose como la anestesia local o la ablación de las fibras simpáticas inhibe la ingurgitación unilateral periódica de la mucosa.<sup>30</sup> El ciclo nasal no se modifica con la anestesia nasal ni faríngea ni con la respiración a través de la boca, aunque desaparece tras la laringectomía.<sup>31</sup> A pesar de aceptarse la implicación de los senos venosos en el control del flujo aéreo, no quedan totalmente claros los mecanismos que regulan esta ingurgitación venosa. El ciclo nasal se mantiene por las interconexiones de los cen-

tros vegetativos periféricos de manera que al aumentar el tono de un lado, se registra una disminución del otro. Estos centros periféricos están regulados por un núcleo central hipotalámico que regula el tono modificando la permeabilidad nasal según las necesidades de captación de oxígeno o de eliminación de dióxido de carbono del organismo.

Lillie<sup>32</sup> y Beickert<sup>33</sup> relacionan el ciclo nasal con la producción de secreciones. La congestión y descongestión periódica de los sinusoides que se asocia al ciclo nasal puede contribuir a la producción de secreciones de dos formas: por compresión física directa del epitelio nasal, o bien mediante un aumento de la presión hidrostática en los sinusoides venosos nasales. El hecho de que estas secreciones representen la primera línea de defensa del epitelio respiratorio, ha permitido especular acerca del papel que desempeñaría el ciclo nasal en dicha defensa.<sup>22</sup> No existen estudios en la actualidad que demuestren que el flujo aéreo nasal influya de manera alguna sobre el ciclo nasal.

## 2. MEDICIÓN DE LA RESISTENCIA NASAL Y RINOMANOMETRÍA

En la práctica clínica diaria resulta muy complicado cuantificar la sensación subjetiva que produce la obstrucción nasal. Para poder obtener un valor cuantitativo, podemos equiparar la obstrucción nasal con la medida de la resistencia al flujo aéreo nasal. Además, la percepción de obstrucción nasal varía considerablemente sin que seamos capaces de encontrar una relación directa con la resistencia real al flujo aéreo nasal. Con este objetivo se diseñaron los primeros "rinomanómetros" medidores de presión adaptados al área nasal. La primera descripción de la rinomanometría moderna corresponde a Aschan y colaboradores en 1958.

### 2.1. CÁLCULO DE LA DE LA RESISTENCIA NASAL Y OTROS "VALORES DERIVADOS"

La rinomanometría mide la diferencia de la presión transnasal del flujo aéreo que atraviesa la cavidad nasal. Para medir fisiológicamente la resistencia al flujo aéreo nasal, es necesario medir de forma simultánea el gradiente de presión y el flujo aéreo a través de la nariz. La resistencia se obtiene de estas medidas simplemente dividiendo el gradiente de presión entre el flujo aéreo.

Todos los métodos de rinomanometría se basan en estos principios y se utilizan de forma habitual en investigación médica.

La dificultad para poder estudiar el comportamiento del paso del aire a través de las fosas nasales ha sido uno de los obstáculos para el desarrollo de la rinomanometría. En 1915 Röhrer<sup>34</sup> describe en sus trabajos de mecánica respiratoria una fórmula para medir la resistencia total de dos tubos situados en paralelo. En ellos el valor del flujo a través de los tubos rígidos queda definido por el valor crítico de la velocidad ( $V_k$ ), determinada a su vez por los valores del número de Reynolds ( $Re$ ), la viscosidad ( $\eta$ ) y la densidad ( $\rho$ ) del flujo, obteniéndose la siguiente expresión:

$$V_k = Re/d \eta/\rho$$

(*d*, es el diámetro del tubo en milímetros)

A partir de esta expresión, Röhrer sugirió que la ecuación matemática que expresaría el incremento de presión a nivel bronquial sería:

$$\Delta P = K_1 V + K_2 V^2$$

donde  $\Delta P$  es el gradiente de presión,  $V$  el flujo, y  $K_1$  y  $K_2$  son constantes que describen la pendiente y la forma de la curva presión-flujo respectivamente. Hay que destacar que los trabajos de Röhrer estaban dirigidos hacia la medida de estos parámetros a nivel bronquial, excluyendo las fosas nasales por su irregularidad. La ausencia de linealidad del flujo aéreo nasal del cociente  $\Delta P/V$ , se expresa en la fórmula de Röhrer por el valor de  $K_2$  y por el exponente  $n'$  en la ecuación de resistencia:  $R = \Delta P/V^{n'}$ .

Broms<sup>35</sup> introduce un sistema de coordenadas que permiten que el cociente  $\Delta P/V$  pueda expresarse en función del ángulo  $V$ , en el cual el eje de abscisas representa el flujo en litros/segundo y en el de ordenadas la presión en centímetros de agua (ver figura 1). La inspiración se localiza en el cuadrante I a la derecha del eje  $OY$ , y la espiración en el cuadrante III a la izquierda del eje  $OY'$ . Esta representación del modelo matemático de Broms fue posteriormente utilizado con adaptaciones por el Comité Internacional para la estandarización de la rinomanometría (ICRS) en 1983.

Varios estudios<sup>36-38</sup> han demostrado que existen diferencias entre los segmentos inspiratorios y espiratorios de las curvas  $\Delta P/V$  nasales, y que la modificación de la ecuación

ción de Röhrer sólo es aplicable cuando se aplica por separado a las curvas inspiratorias y espiratorias. Estos problemas pueden resolverse aplicando curvas ajustadas a la siguiente fórmula de la Resistencia Aérea Nasal (RAN o NAR):  $K_1 + K_{2i}V = K_1 - K_{2e}V$ , donde  $K_{2i}$  y  $K_{2e}$  son constantes inspiratorias y espiratorias respectivamente.

Las relaciones flujo-presión no son lineales dado que la mayor parte de los flujos superiores a cero son turbulentos, y por tanto al representar la relación flujo/presión se obtiene una curva de tipo sigmoideo. Con esta fórmula la NAR puede calcularse en cualquier punto de la curva a partir de la pendiente de la curva (ver figura 2).

La conductancia nasal es el opuesto de la resistencia. Desde el punto de vista matemático, la NAR se deriva de una tangente a la curva calculada a un punto arbitrario y se expresa en kilopascales por litro y segundo (kPa/l/s), o bien en centímetros de agua por

litro y segundo ( $\text{cmH}_2\text{O}/\text{l/s}$ ). Este valor se incrementa durante la inspiración con el aumento de flujo, ya que la turbulencia es un fenómeno dependiente del flujo.

Esta relación no lineal entre flujo y presión tiene diversas implicaciones: una es la incapacidad de obtener la NAR directamente del cociente de los valores puntuales de presión y flujo, sino a partir del cociente de los diferenciales  $\Delta P/\Delta V$ . Dado que ambos parámetros fluctúan durante el ciclo respiratorio, la mayor parte de los autores prefieren calcular la NAR midiendo el flujo aéreo a una presión diferencial fija. El Comité internacional para la estandarización de la rinomanometría (ICSR) decidió que la NAR debería definirse simplemente como el gradiente de presión 150 Pa dividida por el flujo aéreo a esta presión, tomando como referencia dicho valor.

Con posterioridad, en 1984 el Japanese Standing Committee on Standardization of

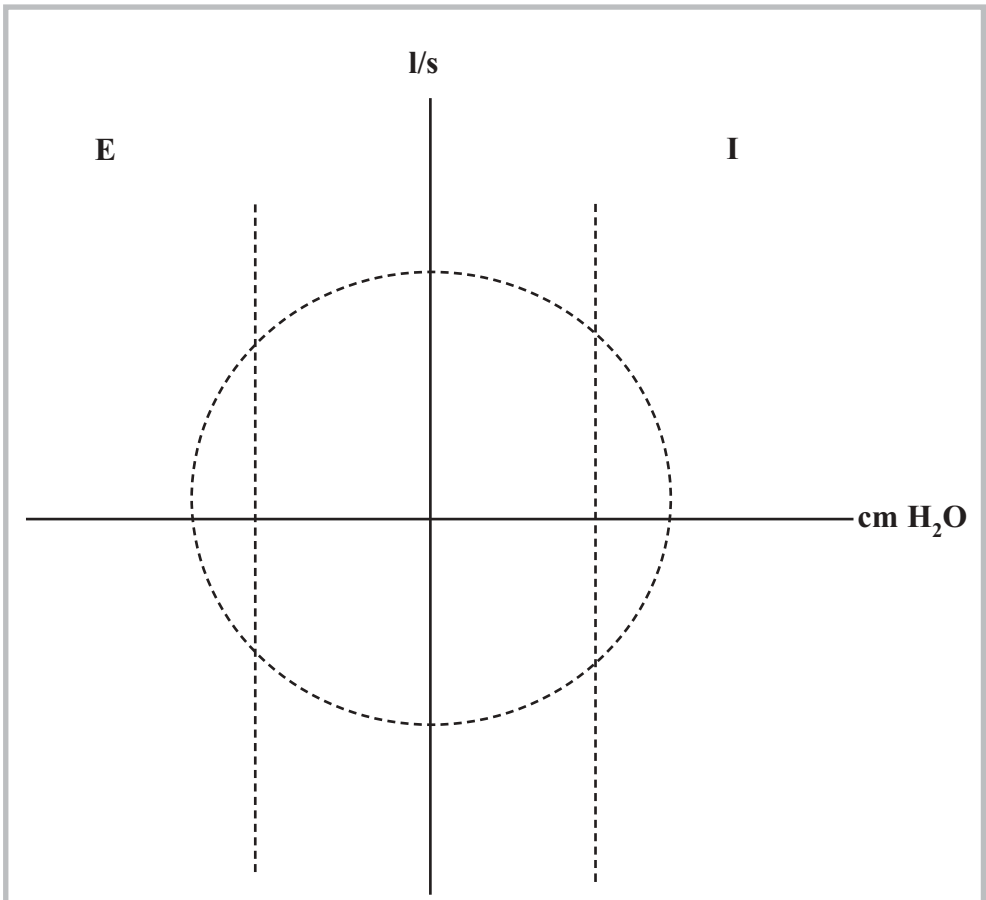


Figura 1. Sistema de coordenadas de Broms

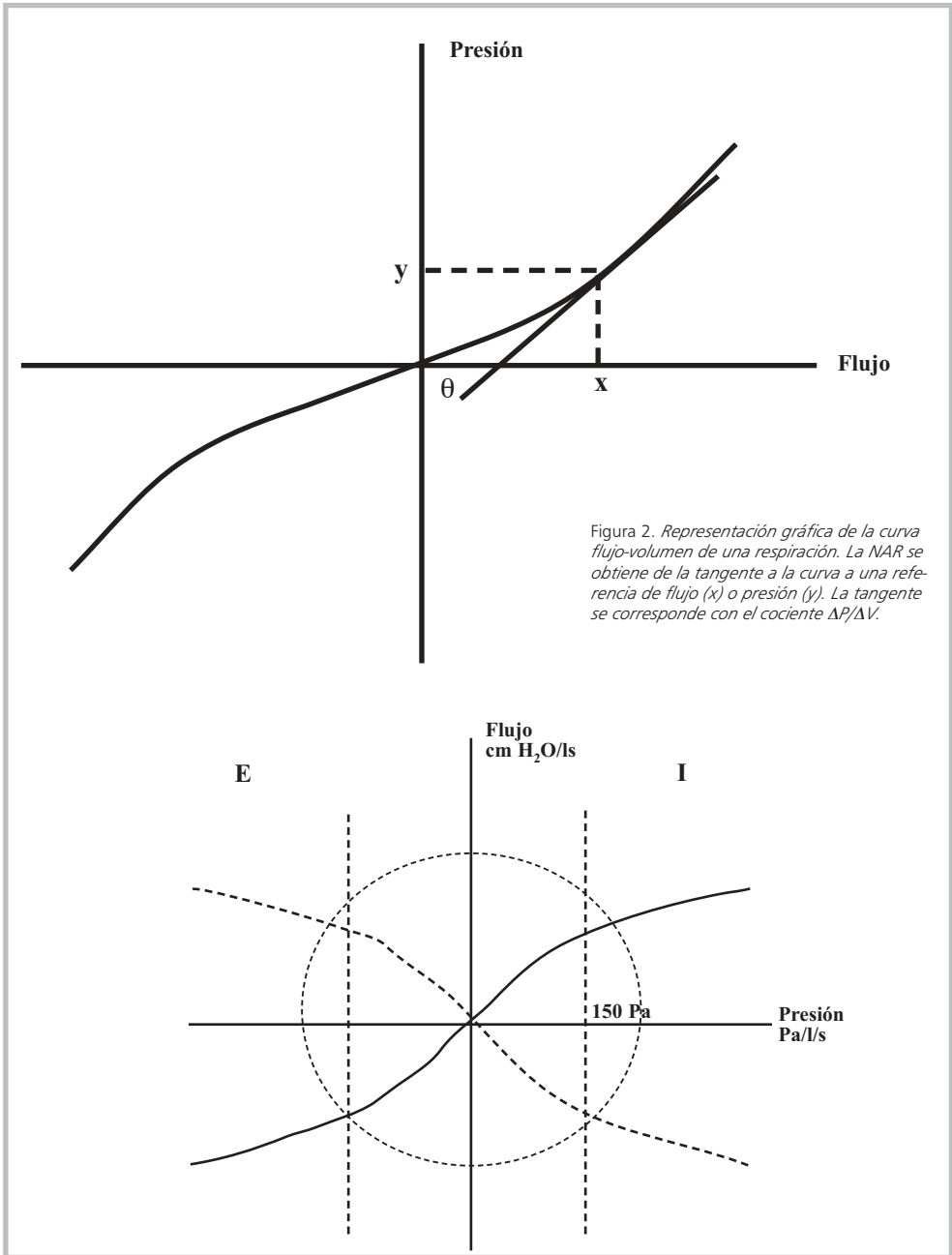


Figura 2. Representación gráfica de la curva flujo-volumen de una respiración. La NAR se obtiene de la tangente a la curva a una referencia de flujo ( $x$ ) o presión ( $y$ ). La tangente se corresponde con el cociente  $\Delta P/\Delta V$ .

Rhinomanometry (JCSR) afirma que hasta un 10% de la población adulta no alcanzaba el valor de 150 Pa. Debido a estas diferencias poblacionales, se han aceptado definitivamente como válidos tres valores de presión (75, 100 y 150 Pa), igualmente útiles aunque impide la comparación de resultados obtenidos con valores de presión distintos.

## 2.2. MÉTODOS PARA PRACTICAR LA RINOMANOMETRÍA

La función respiratoria nasal puede medirse de una forma activa y dinámica, mientras respira el paciente; o bien de forma pasiva o estática al aplicar un flujo a una presión determinada por las fosas nasales

mientras el paciente retiene la respiración. Estas relaciones de presión y flujo nasales pueden medirse en la actualidad mediante rinomanometría anterior, posterior y oscilación forzada. La rinomanometría anterior puede ser activa o pasiva, mientras que la posterior es activa.

En la rinomanometría anterior activa, el flujo aéreo y los gradientes de presión se miden a través de la fosa nasal derecha e izquierda durante un ciclo respiratorio normal. En la rinomanometría anterior pasiva se insufla un flujo constante de aire de 250 cm<sup>3</sup>/s a través de una oliva colocada en una ventana nasal. Se mide la presión inducida por la resistencia nasal sobre el flujo constante a un nivel dado de la oliva nasal. En la rinomanometría posterior, se coloca un transductor de presión en la cavidad oral para medir la presión nasofaríngea, permitiendo la medida directa de la resistencia total de la vía aérea, evitando la distorsión del vestíbulo nasal.

Los métodos que utilizan la oscilometría forzada, superponen una onda a la curva presión-flujo. La frecuencia de esta onda corresponde a la resonancia natural del tracto respiratorio. La resistencia medida por este método (impedancia acústica) depende de la frecuencia de oscilación que se encuentra en un rango de 5 a 15 Hz.

A continuación se resumen las principales ventajas e inconvenientes que presenta las diferentes técnicas rinomanométricas anterior (activa y pasiva) y posterior (activa) basándonos en el documento presentado en junio de 1986 por el ICSR<sup>39</sup>

### ***Rinomanometría Anterior Activa***

En el documento establecido en 1983 por el ICSR<sup>38</sup> se define la rinomanometría anterior activa como un procedimiento que nos permite "la medida del flujo aéreo nasal y la presión en las fosas nasales durante la respiración"

Todos los miembros del comité acordaron que la técnica rinomanométrica más fisiológica es la rinomanometría anterior activa y considerándola como el *método de elección para medir la ventilación nasal*.

### ***Metodología***

Es posible la utilización de diferentes métodos de fijación de los tubos de presión (cinta adhesiva, esponjas y/o adaptadores

nasales) con el objetivo de lograr un cierre hermético con mínima alteración de las fosas nasales. El tipo de mascarilla debe ser transparente, sellada a la cara y sin producir deformaciones nasales. Para el mantenimiento de la mascarilla se recomienda utilizar soluciones estériles no irritantes, o bien emplear directamente mascarillas desechables. Se pueden utilizar dos tipos de neumotacógrafos: lamelares y diafragmas. Ambos son válidos mientras se comporten de forma lineal. Para calibrar el transductor de presión se puede emplear un simple manómetro de agua. La calibración debe realizarse al menos una vez al día.

Las mediciones deben realizarse siempre manteniendo una respiración tranquila, a menos que el paciente no alcance 300 cm<sup>3</sup>/s. El paciente debe permanecer sentado y presentar un período de reposo previo de 30 minutos antes de realizar la rinomanometría. Evitación de fármacos tópicos o sistémicos capaces de modificar las resistencias nasales y de irritantes de la mucosa nasal como el tabaco 24-48 horas antes de la prueba. Debe mantenerse la sala de realización de la prueba a una temperatura y humedad relativa constantes.

Se decidió como método de elección para la recogida de datos la escala gráfica X-Y tomada del modelo matemático de Broms. En el eje de ordenadas se representaría al flujo y en abscisas al gradiente de presión. El comité decidió emplear además una imagen especular, utilizando los cuatro cuadrantes del gráfico. En esta representación, las mediciones de la fosa nasal derecha e izquierda aparecen en el mismo gráfico (los cuadrantes II y IV para la izquierda, y los I y III para la cavidad derecha). La inspiración se recoge en la parte derecha del gráfico, mientras que la fase espiratoria ocupa la izquierda de la representación. Los valores rinomanométricos deben expresarse en unidades del Sistema Internacional, la presión en pascales y el flujo en cm<sup>3</sup>/seg.

Para la elaboración de los resultados se han acordado las siguientes normas:

1. Dar preferencia a la expresión de la NAR respecto a una presión fija (150 Pa).
2. Si se utilizara el modelo matemático de Brooms, la expresión de la resistencia a 200 radius en un sistema polar coordinado se considera igualmente válido.
3. Asumiendo que no es totalmente exacta, se acepta como válida la ecuación  $R = \Delta P / \Delta V$  dado que re-

sulta más fácil de trabajar que con  $R = \Delta P / \Delta V^n$ .

4. No se consideró necesario estandarizar la técnica para producir descongestión; cada investigador debe escoger se método preferido (imidazolina, adrenalina, ejercicio...) y referirlo en el procedimiento.
5. Se recomienda la medida de 3 a 5 ciclos nasales para obtener valores fiables.

Los importantes avances tecnológicos dentro del campo de la informática han permitido realizar nuevas recomendaciones adicionales al documento de 1984<sup>40</sup> como la utilización de *software* que permita la calibración del sistema mediante métodos manométricos adecuados a los rangos de presión de los transductores o con una resistencia de referencia, o la utilización de un dispositivo de resistencia estándar común para todos los fabricantes de rinomanómetros, entre otros.

Las principales ventajas de este método son: fácil ejecución y relativamente rápido, requiere poca colaboración del paciente, y buena tolerancia por parte de los pacientes. Además los gradientes de presión/flujo pueden representarse simultáneamente sobre un sistema de coordenadas X-Y. Está considerado el método más fiable para su utilización en la clínica, y es el recomendado por el Comité para la estandarización de la rinomanometría

Sin embargo, no está libre de inconvenientes: la posible deformación de las ventanas nasales por la colocación de los adaptadores y posibilidad de escapes de aire, la imposibilidad de estudiar ambas fosas nasales de forma simultánea, y su limitación cuando existe una obstrucción total o una perforación septal.

### ***Rinomanometría Anterior Pasiva***

Esta técnica consiste en la aplicación de un flujo aéreo constante conocido y medir a continuación las diferencias de presión en distintas localizaciones de ambas fosas nasales. Inicialmente fue ampliamente utilizada ya que ofrecía una serie de ventajas: Técnica relativamente fácil y rápida, que puede ser utilizada en niños pequeños, su aparataje es más económico, no requiere calibración prácticamente, y se puede estudiar la resistencia de una fosa nasal aunque la otra se encuentre totalmente bloqueada.

Actualmente su utilización es menor debido a que además de los inconvenientes reseñados para la rinomanometría anterior activa, presenta una serie de dificultades técnicas, ya que ciertos pacientes tienen dificultad para retener la respiración para su correcta ejecución, y su baja sensibilidad metodológica que aumenta las posibilidades de error.

### ***Rinomanometría Posterior Activa***

En este modelo, el paciente respira a través de ambas fosas nasales dentro de una mascarilla conectada a un neumotacógrafo para medir el flujo aéreo. La presión nasofaríngea se registra mediante un transductor conectado a un tubo intrabucal. Las ventajas que ofrece serían: respeta por completo la integridad del ostiolo, mide la resistencia total nasal, registra de forma simultánea los gradientes de presión y flujo, y la prueba se puede realizar aunque haya una fosa nasal totalmente obstruida.

Los inconvenientes que presenta ha limitado su uso: técnica más lenta y laboriosa que la rinomanometría anterior, la posibilidad de escapes de aire entre la cara y la mascarilla, el tubo intrabucal puede quedar mal situado en relación con la lengua, dando lugar a medidas inexactas, y la imposibilidad de trabajar por separado cada una de las fosas nasales, así que no podríamos estudiar fenómenos de ciclo nasal o las alteraciones en una fosa nasal a menos que una de estas se encuentre completamente obstruida. Por todo esto no se puede realizar en un 30-50% de los casos.

### ***Rinometría acústica***

La rinometría acústica es una técnica de reciente incorporación utilizada para valorar la geometría de las fosas nasales.<sup>41</sup> Se basa en el principio de reflexión de la onda acústica midiendo diferentes áreas transversales nasales respecto a la distancia de las narinas. Se coloca un micrófono en el vestíbulo nasal que mide el tiempo transcurrido entre la onda emitida y la reflejada. Los cambios de impedancia en la onda reflejada están inversamente relacionados con el área que atraviesa transformando estas variaciones de impedancia en una representación gráfica tridimensional de las estructuras de la cavidad nasal determinando el volumen de la cavidad.

## Medición del pico flujo inspiratorio nasal

El pico flujo inspiratorio nasal (PFIN) es un método útil a la hora de medir variaciones en el tiempo del flujo máximo inspiratorio nasal. A pesar de no ser aceptado por todos los expertos, su técnica es muy sencilla, requiere muy poca colaboración por parte del paciente, su coste es bajo y presenta buena correlación con la rinomanometría, aunque es menos reproducible.<sup>42</sup>

### 2.3. APLICACIÓN DE LA RINOMANOMETRÍA

La rinomanometría no se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica diaria para el estudio de rinitis debido principalmente a la variabilidad de la técnica, el solapamiento de las curvas entre sujetos sanos y patológicos, y el tiempo que requiere. Esta técnica aporta mucha más información cuando se realiza de forma repetida durante un periodo de tiempo. La RAA ha demostrado ser útil en los siguientes casos:

1. Observar la variación estacional de los síntomas y su correlación alérgica<sup>43</sup>
2. Estudiar la presencia de hiperreactividad nasal.<sup>44,45</sup>
3. Proporciona un método objetivo para evaluar diferentes tratamientos intranasales.<sup>46,47</sup>
4. Resulta de mucha utilidad en el seguimiento de los test de provocación nasal con mediadores de respuesta alérgica<sup>48</sup>, alergen<sup>49</sup> y otras sustancias (metacolina, histamina).<sup>50,51</sup>
5. La medida de la resistencia nasal unilateral permite estudiar la obstrucción anatómica, y aporta datos objetivos sobre la eficacia del tratamiento quirúrgico corrector (rinoplastia, corrección septal, polipectomías, cornetes).

## 3. PROVOCACIÓN NASAL

### 3.1. DEFINICIÓN

La provocación nasal es una prueba complementaria in vivo cuyo objetivo es inducir una respuesta controlada de la mucosa nasal secundarias a la aplicación de determinadas sustancias. La primera provocación nasal documentada corresponde a Charles Blackley en 1873 al aplicar directamente granos de polen sobre la mucosa nasal provocando la aparición de síntomas locales

(rinorrea, estornudos y congestión). La introducción de la rinomanometría en los años 50 renovó el interés por las provocaciones nasales. Aschan y Drettner estudian en 1958 el efecto de los antihistamínicos sobre la respuesta nasal a alergen<sup>os</sup> utilizando la rinomanometría posterior. Desde entonces se considera a la provocación nasal un método fundamental para el estudio de la patofisiología, farmacología, e inmunología nasal.<sup>42</sup> Mientras en EEUU la provocación nasal se utiliza principalmente como método de investigación, en Europa se aplica mayoritariamente a la clínica. Se han desarrollado a lo largo del tiempo diversas técnicas de provocación nasal, generalmente en función del objetivo de estudio. Las principales indicaciones de la provocación nasal son<sup>38-40</sup>:

1. Estudiar las características de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas y tardías con alergen<sup>os</sup> específicos en la vía aérea nasal y su posible repercusión en la vía aérea inferior.
2. Identificar las respuestas morfológicas y celulares a inhalantes, mediadores químicos, marcadores de exocitosis glandular y permeabilidad vascular.
3. Comprobar los efectos terapéuticos de diferentes fármacos (antihistamínicos, corticoides, vasoconstrictores...) sobre la vía aérea nasal.

### 3.2. TIPOS DE PROVOCACIÓN NASAL

Antes de comenzar cualquier tipo de provocación nasal debe realizarse una exploración nasal completa incluyendo una rinoscopia que evalúe posibles alteraciones estructurales (poliposis, desviación del septum, hipertrofia de cornetes, sinusitis...) que podrían modificar los resultados de la prueba. Otras contraindicaciones como haber padecido enfermedad respiratoria en las últimas 4 semanas (infecciones, reagudizaciones alérgicas en pacientes sensibilizados...), cirugía nasal en las 8 semanas previas y ciertos medicamentos (antihistamínicos, corticoides, antidepresivos...) también deben tenerse en cuenta dado que interfieren directamente en la interpretación del test.

A continuación y según el método elegido existen diversas formas de medir los parámetros *basales* de la función nasal. Se puede utilizar la rinomanometría (anterior,

posterior y sus variantes), la rinometría acústica y/o la medición del pico flujo inspiratorio nasal (PFIN). Es fundamental que antes de realizar las mediciones basales se guarde un período de reposo de 30 a 45 minutos que permita la adaptación nasal a las condiciones ambientales. Se comienza la provocación aplicando suero fisiológico (0,9%) en una o ambas fosas nasales según el método seleccionado. Si se producen descensos superiores al 15-20% en el flujo aéreo nasal respecto a su valor basal se interpreta como hiperreactividad nasal inespecífica y la prueba no podría completarse debido a la alta probabilidad de obtener falsos positivos.

Según el objetivo de la prueba se utilizan diferentes sustancias. Generalmente para realizar provocaciones inespecíficas se utilizan sustancias como histamina, metacolina, carbacol, aire frío seco, bradikinina, leucotrieno D4, capsaicina y NH<sub>3</sub>, mientras que en las específicas se emplean los alérgenos (ácaros, pólenes, mohos, epitelios, látex...) o medicamentos (acetil-salicilato de lisina) objetos de estudio.

Los alérgenos pueden aplicarse directamente en solución (método más frecuentemente empleado en la actualidad), en polvo seco a través de un insuflador con dosímetro, o bien en discos de papel (esta técnica es más utilizada en EEUU) o torundas de algodón impregnadas. Como medida de seguridad se recomienda comenzar siempre la provocación con la menor concentración de alérgeno. Además sería deseable utilizar extractos estandarizados diseñados específicamente para provocación nasal. Para alérgenos no estandarizados es posible realizar diluciones peso/volumen y utilizar titulaciones cutáneas para estimar la concentración adecuada y descartar irritantes inespecíficos. Los vehículos empleados como disolventes pueden provocar hiperreactividad inespecífica por lo que es necesario utilizar soluciones isotónicas con pH cercano a 7.

La aplicación suele realizarse de forma progresiva (a intervalos entre 15-30 minutos) en una o ambas fosas nasales. Independientemente del método elegido es necesario valorar siempre la respuesta nasal de forma bilateral debido a la posibilidad de obtener respuestas reflejas parasimpáticas y la presencia del ciclo nasal.

### 3.3. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

La respuesta a la provocación nasal depende de los cambios en el tono vascular

nasal y aquellos producidos secundariamente en el grosor de la mucosa.

- **Rinomanometría Anterior Activa:** Se han descrito en la literatura diferentes criterios de positividad para la provocación nasal.<sup>52,53</sup> El criterio más frecuentemente utilizado es un incremento del 100% en la resistencia de una de las fosas nasales, aunque se han sugerido otros valores inferiores como 25, 45, 50 y 60%. A este aumento de resistencias se acompaña generalmente como criterio de positividad, un descenso en el flujo aéreo inspiratorio nasal de al menos 40% respecto a su valor basal.

- **Rinomanometría Posterior Pasiva:** Presenta un coeficiente de variación de 14,0% para sujetos sanos y 19,0% para individuos con rinitis alérgica. Existen menos estudios que establezcan unos criterios de positividad válidos.

- **Rinomanometría Anterior Pasiva:** Presenta un coeficiente de variación interindividual basal del 38% en mediciones basales. La escasa reproducibilidad limita el valor diagnóstico de la prueba al propio individuo.

- **Otras técnicas modificadas de rinomanometría:** Derivan de los métodos anteriormente comentados generalmente en los de parámetros a estudio o en el sistema de recogida de datos. Entre estas técnicas se incluyen la *técnica del balón de Pelikan*, que mide las diferencias de presión entre la nasofaringe y el exterior mediante un balón de goma introducido en la parte posterior de una de las fosas nasales.<sup>54</sup>

- **Rinometría acústica:** Mide la congestión nasal de forma directa, expresándola como reducciones de volumen en la cavidad nasal. Presenta una variabilidad estimada del 2% en población normal y entre 4 y 6% tras la aplicación de vasoconstrictores, inferior a la rinomanometría anterior. Se han valorado varios umbrales de positividad con reducciones de 15, 25 y 30% del volumen nasal total.<sup>55</sup>

- **PFIN:** Método adecuado para el control y seguimiento de tratamiento farmacológico y/o inmunológico durante largos períodos de tiempo. Presenta una menor eficacia global que la rinomanometría anterior activa. Descensos superiores al 20% respecto al valor basal de PFIN se han utilizado como criterio de positividad para la provocación nasal.

- **Otras técnicas no-rinomanométricas:** utilizadas para valorar la congestión nasal, como la velocimetría doppler, pletismografía, oscilometría o aclaramiento vascular con Xenon<sup>133</sup>, cada una con criterios que varían según el autor.

Independientemente del método de provocación utilizado se recomienda incluir una escala visual análoga de síntomas o score clínico para una valoración complementaria y global de la prueba nasal. Esta escala valora síntomas nasales (congestión, prurito, número de estornudos, y rinorrea) y extra-nasales (conjuntivitis, broncoespasmo...) puntuando la clínica según su severidad.

Los lavados nasales y la citología nasal resultan de gran utilidad en la valoración de la respuesta nasal para estudiar las características de diferentes células (eosinófilos, monocitos, linfocitos) y de los mediadores liberados (citokinas, leucotrienos, ECP...) en las secreciones nasales tras la provocación.

### 3.4. APLICACIONES DEL TEST DE PROVOCACIÓN NASAL

Las principales indicaciones para realizar un test de provocación nasal son:

#### 1. *Provocación con alérgenos:*

- De particular interés cuando existen discrepancias entre la historia clínica y las pruebas complementarias (*prick-test*, IgE sérica...), o en sujetos polisensibilizados.<sup>56</sup>
- En el diagnóstico de certeza en patología nasal ocupacional.<sup>42</sup>
- Con fines de investigación clínica y terapéutica (monitorización de inmunoterapia específica, valoración de la eficacia de determinados fármacos).

#### 2. *Provocación con acetil-salicilato de lisina:*

- En el diagnóstico de la intolerancia a AINES con síntomas respiratorios.<sup>57-61</sup>
- Como medida terapéutica en ciertas poliposis nasales.<sup>62</sup>
- Como tratamiento de desensibilización a aspirina en casos seleccionados.<sup>63</sup>
- Como método de estudio en la patogénesis de la intolerancia a AINES con síntomas respiratorios.<sup>64-65</sup>

#### 3. *Provocaciones inespecíficas:*

- Para el estudio de hiperreactividad nasal con sustancias inespecíficas.

- Valoración de la respuesta nasal al ejercicio físico.

### 3.7. PROBLEMAS DEL TEST DE PROVOCACIÓN NASAL

Las limitaciones de la provocación nasal son variables según el método seleccionado, entre ellas y de manera más general cabe destacar:<sup>38-40</sup>

- La gran diversidad de técnicas existentes que imposibilita la comparación directa de resultados.
- La ausencia de estandarización en los protocolos de trabajo de cada método.
- Los índices analíticos y la reproducibilidad difieren según la técnica empleada.
- La existencia de una gran variabilidad inter-e intra-individual de los parámetros nasales utilizados.
- Requiere personal experto para su correcta realización e interpretación.

### BIBLIOGRAFÍA

1. BECKER W. *Nariz, senos paranasales y cara*. En: Becker W, Naumann HH, Pfaltz CR (editores). *Otorrinolaringología: Manual ilustrado*. 2ª edición. Capítulo 2. Doyma (Eds). 1993: 105-179.
2. WIDDICOMBE J. *Microvascular anatomy of the nose*. Eur Allergy Clin Immunol 1997; 52, Suppl.40: 7-11.
3. CAUNA N, HINDERER KN. *Fine structure of blood vessels of the human nasal respiratory mucosa*. Ann Otol 1969; 78: 865.
4. MINK PJ. Citado por: UDDSTROMER M. *Nasal respiration*. Acta Otolaryngol 1940; 42 (Suppl): 3-146.
5. VAN DISHOCK HAE. *Some remarks on nasal physiology: Lectures read for the American Rhinological Society at Yale University*. New Haven, Conn: Yale University, 1957.
6. BRIDGER GP, PROCTOR DF. *Maximum nasal inspiratory flow and nasal resistance*. Ann Otol 1970; 79: 481-488.
7. GYMER LF. *Acoustic rhinometry: values from adults with subjective normal nasal patency*. Rhinology 1991; 29: 35-37.
8. TARABICHI M, FANOUS N. *Finite element analysis of airflow in the nasal valve*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 638-642.
9. ECCLES R. *Nasal airflow in health and disease*. Acta Otolaryngol 2000; 120: 580-595
10. HAIGHT SJ, COLE P. *Site and function of the nasal valve*. Laryngoscope 1983; 93: 49-55.
11. BRIDGER GP. *Physiology of the nasal valve*. Arch Otolaryngol 1970; 92: 543-553.
12. UDDSTROMER M. *L'importance des cornets pour la resistance dans le nez normal*. Acta Otolaryngol 1940; 28: 364.

13. VAN DISHOEK HAE. *Inspiratory nasal resistance*. Acta Otolaryngol 1942; 30: 341. En: Fabra Llopis, JM: Rinomanometría anterior activa informatizada: criterios de normalidad y fiabilidad de la prueba. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1990.
14. KAYSER R. *Die exacte messung der luftdurchgangigkeit der nase*. Arch Laryngol Rhinol 1895; 3: 101-120. En: Eccles R. Nasal airflow in health and disease. Acta Otolaryngol 2000; 120: 580-595.
15. PARKER CA. *Some observations and remarks on the air currents in the nasal respirations*. J Laryngol Rhinol Otol 1901; 16: 345-355.
16. PROCTOR DF, CHANG JCF. *Comparative anatomy and physiology of the nasal cavity*. In: Nasal Tumors in Animals and Man, edited by Reznik and Stinson. Boca Raton, FL: CRC, 1983; 1: 1-33.
17. PROETZ AVW. *Applied Physiology of the Nose*. 2nd. edition. St Louis. MO: Annals, 1953.
18. STUIVER M. *Biophysics of the sense of smell*. PhD Thesis. Rijks University. Groningen, The Netherlands. 1958.
19. SWIFT DL, PROCTOR DF. *Access of air to the respiratory tract*. In: Respiratory defense mechanism. Edited by Brain, Proctor and Reid. New York: Dekker 1977: 63-93.
20. SCHRECK S, SULLIVAN KJ, HO M, et al. *Correlations between flow resistance and geometry in a model of the human nose*. J Appl Physiol 1993; 75: 1767-1775.
21. ECCLES R. *Nasal airflow in health and disease*. Acta Otolaryngol 2000; 120: 584.
22. ECCLES R. *A role for the nasal cycle in respiratory defence*. Eur Resp J 1996; 9: 371-376.
23. ECCLES R. *Neurological and pharmacological considerations*. En: Proctor DF, Andersen I, editores. The nose, upper airways physiology and the atmospheric environment. Amsterdam, Elsevier 1982; 191: 214.
24. GUILLERM R, BADRE R, RIV R, et al. *La rhinorheographie*. Rev Laryngol (Bordeaux) 1967; 35: 102-1031.
25. STOCKSTED P, THOMPSEN KA. *Changes in the nasal cycle under stellate ganglion block*. Acta Otolaryngol 1953; 109S: 176-181.
26. HASEGAWA M, Y KERN EB. *The human nasal cycle*. Mayo Clinic Proc 1977; 52: 28-34.
27. VAN CAUWENBERGE P, DELEYE L. *Nasal cycle in children*. Arch Otolaryngol 1984; 110: 108-111.
28. MIRZA N, KROGER H, DOTY RL. *Influence of age on the nasal cycle*. Laryngoscope 1997; 107: 62-66.
29. ECCLES R. *The central rhythm of the nasal cycle*. Acta Otolaryngol 1978; 86: 464-468.
30. COLE P, MINTZ S, NIINIMAA V, et al. *Nasal aerodynamics*. J Otolaryngol 1979; 8: 191-195.
31. HAVAS TE, COLE P, GULLANE PJ, et al. *The nasal cycle after laryngectomy*. Acta Otolaryngol 1987; 103: 111-116.
32. LILLIE HI. *Some practical considerations of the physiology of the upper respiratory tract*. J Iowa Med Soc 1923; 13: 403-408.
33. BEICKERT P. *Halbseitenrhythmus der vegetativen Inervation*. Arch Ohr-Halls-Heilk 1951; 157: 404-411.
34. RÖHRER F. *Der Strömungswiderstand is the menschlichen Atemwegen*. Pflügers Arch Ges Physiol 1915; 162: 225-239.
35. BROMS P, JOHNSON B, LAMM CJ. *A universal way to evaluate the curve in rhinomanometry*. Acta otolaryngol 1979; suppl 360: 22-3
36. SCHUMACHER MJ, GAINES JA, BESCRIPT B. *Computer-aided rhinometry: analysis of inspiratory and expiratory nasal pressure-flow curves in subjects with rhinitis*. Comput Biol Med 1985; 15: 187.
37. SCHUMACHER MJ, GAINES JA. *Mathematical modelling of pressure-flow curves from posterior rhinometry*. J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 241.
38. CLEMENT PAR. *Committee report on standardization on rhinomanometry*. Rhinology 1984; 22: 151-155.
39. CLEMENT PAR, CAUWENBERGE PV, VOGT K, HASEGAWA M, RENON J, FABRA JM, et al. *Minutes of the Third Meeting of the International Committee on Standardization of Rhinomanometry*, Rhinology 1986; 18: 55-6
40. MALM L, GERTH VAN WIJK R, BACHERT C. *Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance*. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. Rhinology 2000; 38: 1-6.
41. HILBERG O, JACKSON AC, SWIFT D, PEDERERSON O. *Acoustic rhinometry: evaluation of nasal geometry by acoustic reflection*. J Appl Physiol 1989; 66: 295-303
42. LITVYAKOVA L, BARANIUK J. *Nasal provocation testing: a review*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 355-365
43. STENIUS-AARNIALA BS, MALMBERG CH, HOLOPAINEN EE. *Relationship between the results of bronchial, nasal and conjunctival provocation test in patients with asthma*. Clin Allergy 1979; 8: 403-9
44. ANDERSON M, MYGIND N. *Nasal hyperresponsiveness*. En: Busse WW, Holgate ST (eds.) Asthma and rhinitis. Boston. Blackwell Scientific Publications. 1995: 1057-66
45. BAUDOIN T, ANZIC SA, KALOGJERA L. *Distilled water provocation in hyperreactive patients*. Am J Rhinol 1999; 13: 229-33.
46. MCLEAN JA, MATHEWS KP, BRAYTON PR, BAYNE NK; SOLOMON WR. *Intranasal effects of pharmacologic agents in hay fever and "vasomotor rhinitis"*. J Allergy Clin Immunol 1978; 61: 191-2.
47. HORAK F, TOTTH J, HIRSCHWEHR R, et al. *Effect of continuous allergen challenge on clinical symptoms and mediator release in dust mite allergic patients*. Allergy 1998; 53: 68-72).
48. WANG D, SMITZ J, DERBE MP, CLEMENT PA. *Concentrations of mieloperoxidase in nasal secretions of atopic patients after nasal challenge and during natural allergen exposure*. Int Arch Allergy Immunol 1996; 110: 85-90.
49. PEEBLES RS, HARTET TV. *In vivo diagnostic procedures: skin testing, nasal provocation, and bronchial provocation*. Methods 1997; 13: 14-24.
50. VAN DE HEYNING PH, VAN HAESDONCK J, CRETEN W, DE SAEGHER D, CLAES J. *Histamine nasal provocation test*. Allergy 1989; 44: 482-6.
51. ZAMBETTI G, MORESI M, ROMEO R, LUCE M, FILIACI F. *Non-specific nasal provocation test with histamine*. Analysis of the dose-response curve. Rhinology 1999; 37: 168-74.

52. ADERSSON M, GREIFF L, SVENSSON C, PERSSON C. *Various methods for testing nasal responses in vivo: a critical review.* Acta Otolaryngol 1995; 115: 705-13.
53. MALM, L, GERTH VAN WIJK, BACHERT C. *Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow and airflow resistance.* Rhinology 2000; 38: 1-6.
54. MELILLO G. *Provocation test with allergens.* Allergy 1997; 52(s35): 26-32.
55. PIRILA T, NUUTINEN J. *Acoustic rhinometry, rhinomanometry and the amount of nasal secretions in the clinical monitoring of the nasal provocation test.* Clin Exp Allergy 1998; 28: 468-77.
56. DRUCE HM, SCHUMACHER MJ. *Nasal Provocation challenge: Report of the Committee on Upper Airway Allergy.* J Allergy Clin Immunol 1990; 86 (2): 261-4.
57. 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: 581-586.
58. GONZÁLEZ-PÉREZ R, VIVES R, POZA-GUEDES P, CAMPO P, MERCHÁN R, LOZOYA C, RODRÍGUEZ J. *Nasal provocation test with Lysine-Aspirine in the diagnosis of NSAIDs Intolerant with Respiratory symptoms.* Allergy 2001; 56 (Suppl. 68): 104.
59. GONZÁLEZ-PÉREZ R, VIVES R, POZA-GUEDES P, MERCHÁN R, CIMBOLLEK S, RODRÍGUEZ J. *Nasal provocation test with Lysine-Acetylsalicylate in the diagnosis of NSAIDs Intolerance with Respiratory symptoms.* J Allergy Clin Immunol 2002; 109(1): S268.
60. 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: 921-924.
61. ALONSO A, CASTELLANO A, ROBLEDÓ T, CIMARRA M, CHAMORRO M, MARTÍNEZ CÓCERA C. *Rentabilidad diagnóstica de la provocación nasal con aspirina.* Rev. Esp. Alergol Inmunol Clin 1999; 14: 30-36.
62. SETTIPANE GA. *Nasal polyps: epidemiology, pathology, immunology and treatment.* Am J Rhinol 1987; 1: 119-126.
63. STEVENSON D. *Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 617-622.
64. KOWALSKI ML, GRZEGORCZYK J, WOJCHIECHOWSKA B, et al. *Intranasal challenge with aspirin induces cell influx and activation of eosinophils and mast cells in nasal secretions of ASA-sensitive patients.* Clin Exp Allergy 1996; 26: 1-8.
65. PICADO C, FERNÁNDEZ-MORATA JC, et al. *Cyclooxygenase-2 mRNA is down-expressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 291-296.