

Determinación del aclaramiento mucociliar nasal mediante el test de la sacarina en diversas enfermedades respiratorias

R. Jolis, J. Sauret, J. Coromina y R. Cornudella

Servicio de Neumología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Con la finalidad de determinar posibles alteraciones de la función mucociliar en diferentes enfermedades respiratorias, en las cuales esta disfunción podría participar de forma directa o indirecta, se midió el aclaramiento mucociliar nasal (AMN) mediante el test de la sacarina en 100 enfermos afectados de asma bronquial (10), rinitis alérgica (50), limitación crónica al flujo aéreo (LCFA) (30) y bronquiectasias bilaterales (10).

Los resultados obtenidos se compararon con los de grupos control de voluntarios sanos no fumadores de la misma edad media que la de los grupos de pacientes.

En las bronquiectasias bilaterales es donde se observa un trastorno más acusado del AMN (58 ± 6 min respecto a 23 ± 15 en su grupo control; $p < 0,001$). En la rinitis alérgica, en fase estable, existe un retardo significativo de los valores medios (22 ± 10 min respecto a 12 ± 6 min de su grupo control; $p < 0,05$), mientras que en el asma bronquial y en la LCFA no parecen existir modificaciones en el comportamiento del AMN medido con el test de la sacarina (17 ± 8 min y 31 ± 19 , respectivamente, comparado con 23 ± 15 min y 33 ± 16 min de sus grupos control).

Arch Bronconeumol 1992; 28:217-220

Introducción

El aclaramiento mucociliar es uno de los principales mecanismos de defensa del árbol traqueobronquial, cavidad nasal y sus senos. Un aclaramiento efectivo depende de las propiedades viscoelásticas del moco y de una función ciliar intacta para poder transportarlo.

La actividad ciliar respiratoria puede verse afectada por el influjo de diversas circunstancias fisiológicas y ambientales tales como: la edad, la temperatura, la humedad, las variaciones de la pO_2 y la pCO_2 en el aire atmosférico y también por la acción tóxica de polutantes y drogas, en especial por la inhalación del humo del tabaco^{1,2}.

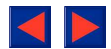
Measurement of nasal mucociliary clearance by means of saccharin test in different respiratory diseases

To assess possible alterations of the mucociliary function in several respiratory diseases in which this dysfunction might directly or indirectly participate, we measured nasal mucociliary clearance by means of the saccharin test in 100 patients. Ten patients had bronchial asthma, 50 allergic rhinitis, 30 chronic limitation of airflow, and 10 patients had bilateral bronchiectasis. Data were compared with a control group of nonsmoker healthy volunteers with a mean age similar to patients. Patients with bilateral bronchiectasis showed the most altered nasal mucociliary clearance with respect to control group (58 ± 6 min vs 23 ± 15 min, $p < 0,001$). In cases of stable allergic rhinitis the mean values appear significantly delayed with respect to controls (22 ± 10 min vs 12 ± 6 min $p < 0,05$). Patients with bronchial asthma and chronic limitation of airflow did not show evidence alterations in nasal mucociliary clearance by the saccharin test (17 ± 8 min and 31 ± 10 min, respectively) in comparison with controls (23 ± 15 min and 33 ± 16 min, respectively).

Diversas enfermedades respiratorias producen alteraciones del aclaramiento mucociliar. El grado máximo de afectación se da en la discinesia ciliar primaria, entidad descrita por primera vez por Afzelius³ y que cursa en su forma completa con sinusitis, bronquiectasias, situs inversus y esterilidad masculina por inmovilidad de los espermatozoides. Pero una alteración del aclaramiento mucociliar se ha relacionado en diversas ocasiones con otras patologías respiratorias, sea de forma primaria o secundaria^{2,4-8}.

El mayor inconveniente que plantea el estudio de la función ciliar estriba en la complejidad de las técnicas utilizadas para la objetivación de alteraciones de la estructura y del movimiento ciliar (microscopía electrónica, estroboscopia, fotooscilografía, microcinematografía, etc.), pues requieren equipos y personal espe-

Recibido el 5.11.1991 y aceptado el 14.1.1992



cializado que no están al alcance de la mayoría de hospitales. El método más utilizado para la medida del aclaramiento mucociliar consiste en la inhalación de un aerosol que contenga partículas de teflon o albúmina marcadas con un isótopo radioactivo y posterior seguimiento durante dos horas, mediante gammacámaras, del aclaramiento de la radioactividad pulmonar⁹. No obstante, el aclaramiento puede ser igualmente evaluado a nivel de la mucosa nasal utilizando un coloide radioactivo o por métodos más simples, menos costosos e igualmente fiables, que miden el tiempo de transporte de sustancias colorantes o edulcorantes^{10, 11}.

Nuestro grupo realizó un estudio comparativo con tres métodos de medida del aclaramiento mucociliar nasal (AMN); test de la sacarina, test del azul de metileno y test isotópico con Tc 99 coloidal, que nos permitió concluir que el test de la sacarina es el método más fiable, simple, rápido y económico¹² y, por tanto, es el que habitualmente empleamos en el estudio de las discinesias ciliares.

Nuestro objetivo al proyectar este estudio fue determinar las posibles alteraciones de la función ciliar a nivel nasal, mediante el test de la sacarina en distintas enfermedades respiratorias como el asma bronquial, la rinitis alérgica, la bronquitis crónica y las bronquiectasias bilaterales, en las que esta disfunción podría participar de forma primaria o secundaria, y compararla con la de grupos control de voluntarios sanos no fumadores de la misma edad media que la de los grupos de pacientes, puesto que la edad condiciona algunas modificaciones de la velocidad de transporte mucociliar¹³

Material y métodos

Estudiamos 100 enfermos (54 hombres y 46 mujeres) afectados de diversas patologías respiratorias distribuidos en los siguientes grupos:

- a) Diez pacientes no fumadores diagnosticados de asma bronquial (edad media 41 años).
- b) Cincuenta enfermos no fumadores afectados de rinitis alérgica (edad media 29 años).
- c) Treinta enfermos con limitación crónica al flujo aéreo (LCFA) (edad media 65 años).
- d) Diez enfermos no fumadores diagnosticados de bronquiectasias bilaterales mediante broncografía (edad media 40 años).

Ninguno tenía historia de una infección respiratoria reciente o reagudización de su enfermedad de base y todos habían suspendido su tratamiento habitual al menos 12 horas antes de la práctica del test de la sacarina. Los pacientes afectados de LCFA eran todos ex-fumadores desde al menos 5 años.

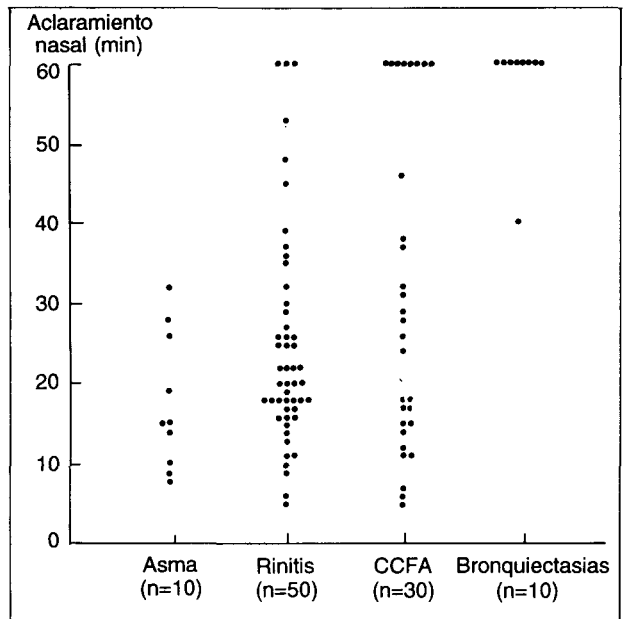


Fig. 1. Valores individuales del aclaramiento mucociliar nasal por grupos de patologías.

Los grupos control estaban formados cada uno por 20 sujetos voluntarios sanos no fumadores y sin antecedentes conocidos de enfermedad respiratoria o nasal, de la misma edad media que la de los grupos de pacientes (27,5 años, 40 años y 60 años, respectivamente). A todos se les determinó el AMN mediante el test de la sacarina, siguiendo la técnica estándar descrita por Andersen en 1974¹⁴. El test de la sacarina es una técnica muy sencilla ya que sólo requiere un espéculo frontal con una fuente de luz, un espéculo nasal, unas pinzas y las partículas de sacarina sódica. Se coloca una partícula de sacarina sódica de 1 mm de diámetro en la superficie del cornete nasal inferior, un centímetro por detrás de su cabeza, para evitar el área de epitelio escamoso. A continuación se solicita al sujeto que permanezca sentado sin estornudar, sonarse, beber o comer nada hasta que note un sabor característico (sin especificar cual para evitar falsos positivos). El tiempo transcurrido se mide con un cronómetro y la prueba se da por finalizada si el paciente no nota ningún sabor al cabo de 60 minutos.

En todos los casos se practicó el test de la sacarina a la misma hora del día, en idénticas condiciones de temperatura, presión y humedad y en la misma sala de exploración.

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar (DE). La comparación entre grupos de pacientes y sus respectivos grupos control se hizo utilizando un test t de Student para datos pareados. Se consideró estadísticamente significativo un valor de probabilidad de $p < 0,05$.

TABLA I
Valores medios del aclaramiento mucociliar nasal

Enfermedad	N.º pacientes	Edad media (años)	T. sacarina (min) $\bar{X} \pm DE$	Grupo control	Significación estadística
Asma bronquial	10	41	18 \pm 8	23 \pm 15	NS
Rinitis alérgica	50	29	22 \pm 10	12 \pm 6	$p < 0,05$
LCFA	30	65	31 \pm 19	33 \pm 16	NS
Bronquiectasias	10	40	58 \pm 6	23 \pm 15	$p < 0,001$

Resultados

Los valores medios del test de la sacarina en los cuatro grupos de pacientes y de sus respectivos grupos control así como su significación estadística, se recogen en la tabla I y los valores individuales de todos los pacientes y sujetos voluntarios se muestran en las figs. 1 y 2, respectivamente.

En el grupo de asma bronquial, el valor medio del test de la sacarina (18 ± 8 min) no presenta diferencias significativas respecto al de su grupo control (23 ± 15 min).

En los pacientes afectados de rinitis alérgica se observó un enlentecimiento del AMN (22 ± 10 min) respecto al de su grupo control (12 ± 6 min) con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Los enfermos con LCFA (31 ± 19 min), contrariamente a lo esperado, tampoco presentaron diferencias respecto a su grupo control (33 ± 16 min); en cambio en el grupo afecto de bronquiectasias bilaterales se obtuvo un AMN significativamente aumentado (58 ± 6 min) respecto al de su grupo control (23 ± 15 min) ($p < 0,001$).

Además, podemos observar en la figura 2, cómo se alarga el AMN a medida que la edad de los grupos control va aumentando (12 min, 23 min y 33 min, respectivamente).

Discusión

El aclaramiento mucociliar nasal puede presentar oscilaciones, en sujetos sanos, entre cinco y cuarenta minutos, habiéndose observado en un 20 % de la población una velocidad de aclaramiento disminuida (*slow-movers*)¹⁵.

Nosotros consideramos anormal todo test negativo, en una persona joven, a partir de los cuarenta minutos, sin que ello signifique necesariamente que esté afecto de una discinesia ciliar¹⁶. Como ya se ha comentado, en algunas enfermedades respiratorias (asma bronquial, LCFA, bronquiectasias) se ha sugerido que la discinesia ciliar podría intervenir bien de forma primaria o bien de forma secundaria como consecuencia de alteraciones inflamatorias agudas o crónicas.

El asma bronquial se caracteriza por cambios inflamatorios de la mucosa bronquial acompañados de un aumento de las secreciones traqueobronquiales. Por consiguiente, teóricamente puede existir un deterioro del transporte mucociliar debido a los siguientes mecanismos: 1) cambios estructurales o funcionales de los cilios que pueden conllevar un acúmulo de secreciones bronquiales en las vías aéreas. 2) Puede existir un trastorno de la relación normal entre cilios y moco a causa de anomalías en la cantidad, distribución y propiedades reológicas del moco. 3) La disminución del calibre de las vías aéreas causada por la broncoconstricción puede conducir a un acúmulo del moco ya existente en los bronquios².

En pacientes asmáticos en fase estable se ha descrito un marcado enlentecimiento del aclaramiento muco-

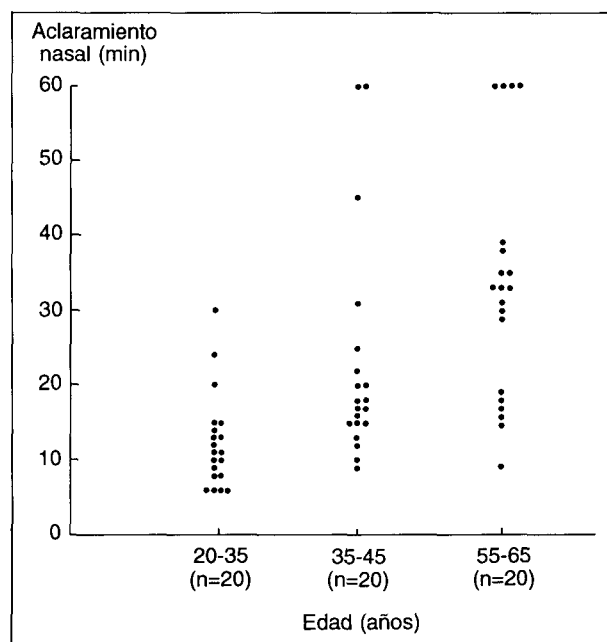


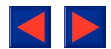
Fig. 2. Valores individuales del aclaramiento mucociliar nasal en los sujetos voluntarios por grupos de edad.

ciliar traqueobronquial¹⁷. Sin embargo, otros estudios han encontrado que el aclaramiento mucociliar en pacientes asmáticos estables es normal¹⁸, aunque estos autores concluyen que un aclaramiento normal no significa necesariamente que el sistema mucociliar esté intacto en el asma bronquial, ya que en presencia de obstrucción bronquial, el aerosol inhalado se deposita mayoritariamente en las vías aéreas centrales donde el aclaramiento es naturalmente más rápido.

También se ha sugerido que los mediadores químicos pueden jugar un papel en la disfunción mucociliar en el asma bronquial¹⁹ y que este deterioro puede ser revertido o prevenido mediante el tratamiento con cromoglicato sódico²⁰.

Un aspecto muy interesante consiste en intentar saber si la disfunción ciliar en el asma afecta también a la mucosa nasal, puesto que tanto la mucosa nasal como la bronquial del asmático responden de forma semejante a los estímulos antigénicos²¹.

Nuestro grupo de asmáticos no presentó una alteración significativa del AMN respecto a su grupo control, pero sí que se observó en el grupo de pacientes con rinitis alérgica en fase estable. Se han propuesto muchas hipótesis para explicar los mecanismos de disfunción ciliar en la rinitis alérgica. En parte son las mismas que las ya comentadas para el asma bronquial al tener ambos procesos una patogenia similar. Se han descrito cambios histológicos de la mucosa nasal²² y la participación de los mediadores químicos en la disfunción mucociliar²⁰ como causantes del enlentecimiento del aclaramiento mucociliar. Nuestro hallazgo en este tipo de enfermos concuerda perfectamente con lo descrito por estos autores.



En la LCFA, además de una acumulación de secreciones bronquiales, se han observado cambios morfológicos de los cilios²³. La alteración de los dos componentes del sistema mucociliar hace que sea obvio esperar un deterioro del aclaramiento. No hay que olvidar, además, que muchos de los pacientes con LCFA también son fumadores importantes, factor que por sí sólo se ha sugerido que puede enlentecer el aclaramiento mucociliar²⁴⁻²⁷.

Por otra parte, algunos autores^{8, 28} han querido implicar a la disfunción mucociliar como base para explicar el desarrollo de una bronquitis crónica en pacientes no fumadores.

Aún así, existen estudios que no consiguen demostrar un enlentecimiento del aclaramiento mucociliar en la bronquitis crónica respecto a un grupo control²⁹. En nuestro estudio no hemos encontrado alteraciones del AMN, pese a tratarse de pacientes ex-fumadores. Tampoco hay que olvidar que nuestro grupo de LCFA eran ex-fumadores de al menos 5 años, lo que haría que el factor tabaco ya no interviniese en el posible deterioro de la función mucociliar.

En los pacientes diagnosticados de bronquiectasias bilaterales es donde encontramos una alteración más importante del AMN respecto a su grupo control, ya que pese a tratarse de sujetos jóvenes, todos presentaban valores superiores a 40 min. Este hecho parece lógico ya que esta enfermedad es la que más directamente parece estar implicada con la DCP.

Concluimos que en las bronquiectasias bilaterales es donde se observa un trastorno más acusado del AMN. En la rinitis alérgica, en fase estable, existe un retardo significativo de los valores medios; mientras que en el asma bronquial y en la LCFA no parecen existir modificaciones en el comportamiento del AMN medido con el test de la sacarina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Toremalm NG. Factors influencing the mucociliary activity in the respiratory tract. *Europ J Respir Dis* 1980; 61(suppl) 207:41-49.
2. Wanner A. Clinical aspects of mucociliary transport. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:73-125.
3. Afzelius B. A human syndrome caused by immobile cilia. *Science* 1976; 193:317-319.
4. Santa Cruz R, Lauda J, Hirsch J, Sackner MA. Tracheal mucous velocity in man and patients with obstructive lung disease, effects of terbutaline. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109:458-463.
5. Camner P, Mossberg B, Philipson K. Tracheobronchial clearance and chronic obstructive lung disease. *Scand J Respir* 1973; 54:272-281.

6. Rutland J, Cole PJ. Nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in cystic fibrosis compared with sinusitis and bronchiectasis. *Thorax* 1981; 36:654-658.
7. Rossman CM, Lee RMKW, Forrest JB, Newhouse MT. Nasal ciliary ultrastructure and function in patients with primary ciliary dyskinesia compared with that in normal subjects and in subjects with various respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:161-167.
8. Mossberg B, Afzelius B, Eliasson R, Camner P. On the pathogenesis of obstructive lung disease. A study on the immotile cilia syndrome. *Scand J Respir Dis* 1978; 59:55-65.
9. Camner P. The production and use of test aerosol for studies of human tracheobronchial clearance. *Environ Physiol Biochem* 1971; 1:137-154.
10. Puchelle F, Aug F, Pham T, Bestrand A. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. *Acta Otolaryngol* 1981; 91:297-303.
11. Andersen I, Proctor DF. Measurement of nasal mucociliary clearance. *Eur J Respir Dis* 1983; 64(suppl) 127:37-40.
12. Sauret J, Coromina J, Carrió A, Berná L, Abelló P, Cornudella R. Comparison of three methods of nasal mucociliary clearance measurement. *Eur Respir J* 1988; 1(suppl): 310.
13. Sakalura Y, Ukai K, Majima Y, Murai S, Harada T, Mijoshi Y. Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol* 1983; 96:167-173.
14. Andersen I, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF. A comparison of nasal and tracheobronchial clearance. *Arch Environ Health* 1974; 29:290-293.
15. Lioté H, Zahn JM, Pierrot D, Puchelle E. Role of mucus and cilia in nasal mucociliary clearance in healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:132-136.
16. Sauret J, Coromina J. Indicaciones del test de la sacarina en patología respiratoria. *Arch Bronconeumol* 1989; 25:233-235.
17. Santa Cruz R, Landa J, Hirsch J, Sackner MA. Tracheal mucous velocity in normal man and patients with obstructive lung disease. Effects of terbutaline. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 458-464.
18. Mossberg B, Strandberg K, Philipson K, Camner P. Tracheobronchial clearance in bronchial asthma: Response to beta-adrenoreceptor stimulation. *Scand J Respir Dis* 1976; 57:119-123.
19. Wanner A. The role of the mucociliary dysfunction in the bronchial asthma. *Am J Med* 1979; 67:477-482.
20. Mezey RJ, Cohn MA, Fernández RJ, Januszkiewicz AJ, Wanner A. Mucociliary transport in allergic patients with antigen-induced bronchospasm. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:677-684.
21. Jordana M, Dolorich J. La nariz como espejo de los bronquios. *Arch Bronconeumol* 1991; 27:2-3.
22. Chevance LG. The first stages of the nasal anaphylactic shock. *Acta Otolaryngol (Stckh)* 1957; 47:480-490.
23. Averbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to sex, age, residence, smoking and pneumonia. *N Engl J Med* 1962; 267:111-118.
24. Hilding AC. On cigarette smoking, bronchial carcinoma and ciliary action. *N Engl J Med* 1956; 254:1.155-1.162.
25. Dalham T. The effect of cigarette smoke on ciliary activity in the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol* 1959; 70:166-170.
26. Lourenço RV, Klimer MF, Borwski CJ. Deposition and clearance of 2 particles in the tracheobronchial tree of normal subjects, smokers and nonsmokers. *J Clin Invest* 1971; 50:1.411-1.418.
27. Camner P, Philipson K. Tracheobronchial clearance in smoking. Discordant twins. *Arch Environ Health* 1972; 25:60-64.
28. Hilding AC. Mucociliary insufficiency and emphysema. *Med Thorac* 1965; 22:329-335.
29. Goodman RM, Yergin BM, Landa JF, Golinvaux MH, Sackner MA. Tracheal mucous velocity in non-smokers, smokers and patients with obstructive lung disease. *Fed Proc* 1977; 36:607-612.