

Estudio del clearance muco–ciliar nasal en asmáticos extrínsecos atópicos

Dr. Juan Francisco Schuhl

El clearance mucociliar (CMC) posee una función de protección del tracto respiratorio. Su disfunción o falla determina la presencia de una tos productiva, obstrucción al flujo aéreo por estancamiento de las secreciones y formación de tapones mucosos e infecciones broncopulmonares. Las alteraciones histopatológicas en el asma con descamación del epitelio bronquial y formación de tapones mucosos, sugiere la existencia de una alteración del CMC. Con la finalidad de observar el comportamiento del CMC en pacientes asmáticos en remisión clínica, se ha estudiado el clearance mucociliar nasal (CMCN), que es equiparable al CMC traqueobronquial de acuerdo con los estudios de Andersen y colaboradores. El CMCN fue estudiado en 14 asmáticos extrínsecos atópicos (8 mujeres y 6 hombres), con una edad promedio de 21.6 años y comparado con un grupo de 14 sujetos normales no fumadores, sin antecedentes de enfermedades respiratorias (8 mujeres y 6 hombres), con una edad promedio de 35 años. Se comprueba una diferencia estadísticamente significativa del tiempo del CMCN entre ambos grupos (13.7 minutos vs. 8.8 minutos; $p < 0.0125$), con un enlentecimiento en los asmáticos. Se analiza el rol de los mediadores mastocitarios pro–inflamatorios en este enlentecimiento en especial, a través de la modificación de las propiedades viscoelásticas del mucus.

Palabras clave:

Asma.
Alergia e inmunología.
Clearance muco–ciliar.
Mediadores mastocitarios.

Dr. Juan Francisco Schuhl
Médico neumólogo

Introducción

Uno de los caracteres histopatológicos del asma es la presencia constante de elementos inflamatorios a nivel de los bronquios que obstruyen la luz bronquial y determinan los fenómenos clínicos y fisiopatológicos particulares a esta afección. Dichos caracteres son la presencia de una hipertrofia del músculo liso, descamación del epitelio bronquial con un edema de la mucosa, engrosamiento de la membrana basal, infiltración de eosinófilos, neutrófilos y mononucleares, aumento de las secreciones mucosas con un estancamiento de estas. Estos últimos factores, estancamiento y aumento de las secreciones mucosas son los responsables de la formación de los tapones mucosos que permiten la prolongación de los episodios obstructivos y el pasaje al estado de mal asmático. En

este aumento y sobre todo en la estasis de las secreciones, incide de manera importante el funcionamiento del sistema muco–ciliar objetivado a través del clearance mucociliar, (CMC).

Un correcto CMC surge de la armoniosa interacción de los dos elementos constitutivos del aparato mucociliar:

- Integridad de las ciliias con un batido normal en fuerza y dirección.
- Las propiedades reológicas de las secreciones mucosas; la cantidad de mucus producido por las glándulas y las células caliciformes; la dirección y volumen del flujo transepitelial de agua.

Desde los trabajos de Lucas y Douglas (1), se considera que las ciliias están bañadas en un líquido periciliar con los caracteres de sol, por encima del cual se dispone una capa de mucus distribuido en forma de islotes discontinuos a lo largo del árbol respiratorio (2). Sobre las propiedades del mucus existen excelentes revisiones de Warner (3) y de Van As (4).

Trabajo realizado en la Clínica de Enfermedades Alérgicas.
Montevideo

Correspondencia: Dr. Juan F. Schuhl
Casilla de Correo 12245
11300 – Montevideo, Uruguay

Las alteraciones del aparato mucociliar a nivel de la vía aérea determina:

- tos productiva;
- infecciones respiratorias;
- obstrucción al flujo aéreo.

El grado máximo está objetivado por la falla del aparato mucociliar, el síndrome de inmovilidad ciliar, el cual a nivel respiratorio se caracteriza por infecciones repetidas con bronquiectasias que llevan a la muerte del paciente con pulmón destruido. Puede coexistir con sinusitis crónica, otitis media crónica, inmovilidad espermática y situs inversus (síndrome de Kartagener).

Uno de los elementos que se observa en el seguimiento espirométrico de sujetos asmáticos en remisión es la persistencia de obstrucción al flujo aéreo a nivel de la vía aérea periférica, entre cuyas causas se ha señalado una falla en el CMC. Con el objetivo de evaluar el CMC en pacientes asmáticos en remisión clínica, se ha realizado este estudio midiendo el clearance mucociliar nasal (CMCN), comparado con un grupo control. El estudio del CMC para interpoliar al clearance traqueobronquial se basa en los estudios de Andersen y colaboradores (5), quienes demuestran la concordancia de ambos valores medidos en los dos sectores respiratorios.

Material y método

Pacientes

Los pacientes eran portadores de asma de acuerdo con la definición de Scadding (6), habiendo recibido variados tratamientos, resumidos en el cuadro I. Los pacientes se hallaban en remisión, sin síntomas nasales en el momento del estudio y sin haber recibido nunca medicación tópica nasal (beclometasona, cromoglicato disódico o gotas nasales de cualquier tipo). No existían antecedentes de infecciones generales o respiratorias en las ocho semanas previas al estudio. Una historia clínica detallada, acompañada de un examen físico y un estudio alergológico con pruebas cutáneas por técnica de punción (prick-tests) a una batería de alérgenos inhalantes normalizados (dermatophagoides, faneras de gato y perro, lana, plumas, aspergillus, alternaria, hormodendron, polen, gramíneas), fueron realizados a todos los pacientes. Se realizaron estudios de laboratorio orientados alergológicamente con dosificación de IgE sérica total por enzimo-inmuno ensayo (Kallestad Laboratories, Austin, Texas), eosinofilia sanguínea, y un registro del pico de flujo espiratorio mediante el uso del flujímetro Mini-Wright (Clemens-Clarke International, Londres). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

Estudio del CMCN

Como técnica para el estudio del CMCN se utilizó la técnica de la sacarina, descrita por Andersen y Proctor (5), Rutland y Cole (7), y por Stanley y colaboradores (8), modificada.

Se suprime la medicación antihistamínica, si la hubo, por dos semanas, salvo el astemizol, que se suprime por dos meses. El ketotifeno se suprime un mes; beta-2 agonis-

tas por vía oral y teofilina se suprimen por 24 horas. La medicación inhalatoria bronquial no se suprime. El estudio se realiza a la misma hora para todos los sujetos, evitando estos la ingestión de dulces en las dos horas previas a la realización de la prueba. Previo control de la permeabilidad de las fosas nasales por rinoscopia anterior, se coloca en la superficie supero-interna del cornete inferior, 1 cm por detrás de su extremidad anterior, 50 mg de una mezcla finamente pulverizada y homogeneizada de sacarina con azul de Buchs, colorante utilizado en la industria alimentaria. Se instruye al sujeto de no sonarse la nariz, evitar las inspiraciones nasales bruscas y no deglutir más de una vez por minuto, sosteniendo la cabeza en posición normal o levemente flexionada. A partir del momento en el cual se introduce la sacarina, se mide, con el mismo cronómetro para todos los sujetos, el tiempo que tarda en percibir un gusto dulce persistente en la orofaringe. Se examina entonces la faringe hasta que se observen las secreciones teñidas en azul, tomándose el tiempo del CMCN en ese momento. A aquellos pacientes luego de un período prolongado que, (fijado arbitrariamente en 45 minutos), no perciben el gusto dulce o en los que no se visualizan las secreciones teñidas en la orofaringe, se les coloca la misma sacarina en la lengua para descartar una ageusia a los dulces. Si no presentan dicha ageusia se repite la prueba a los siete días. En los sujetos en los cuales el CMCN es anormalmente corto (menor de dos minutos), también se vuelve a repetir la prueba a los siete días.

Controles

Catorce adultos (8 mujeres y 6 hombres) no fumadores conformaron un grupo control. Este grupo no presentaba antecedentes personales o familiares de enfermedades alérgicas o respiratorias, ni cuadros infecciosos generales o respiratorios en las ocho semanas previas al estudio. Los sujetos no recibían ningún tipo de medicación, ni aun vitaminas o anticonceptivos. En este grupo de pacientes el CMCN fue realizado en la misma forma que en los pacientes asmáticos.

Evaluación estadística

Para la significación estadística de las diferencias entre los valores del CMCN de ambos grupos se utilizó el test de Student apareado. Una $p < 0,05$ fue considerada como de significación estadística.

Resultados

Catorce asmáticos (8 mujeres y 6 hombres) fueron estudiados. La edad promedio de este grupo fue de 21,6 años con un rango de 9 a 45 años. La duración promedio del asma fue de 11 años (rango de 2-20 años). Todos los pacientes se hallaban en remisión clínica y los valores del pico de flujo espiratorio se hallaban en un promedio de 85% de lo predecible. Los niveles de IgE sérica total fuera de 663 U/ml promedio, con una desviación estándar (d.e.) de 301,1. Todos ellos presentaban pruebas cutáneas positivas frente a alérgenos inhalantes (Cuadro I).

El grupo-control, compuesto por catorce sujetos, presentaba una edad promedio de 35 años, con un rango de 20-48 años (Cuadro II). El CMCN del grupo de asmáticos fue de 13,75 minutos (d.e. = 6,3), comparado con el CMCN

del grupo-control que fue de 8,8 minutos (d.e. = 2,05). La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa, con una $p < 0,0125$ (Cuadro III).

Discusión

En este estudio se ha observado un enlentecimiento del CMCN en pacientes asmáticos extrínsecos atópicos en

relación con un grupo de sujetos controles. Aunque se ha medido el clearance muco-ciliar nasal, ya se han señalado los estudios de Andersen y de Rutland que demuestran que los resultados del clearance nasal son comparables con el clearance traqueo-bronquial.

Mezey y colaboradores (9), Bateman *et al.* (10), Santa Cruz y colaboradores (11), Foster *et al* (12) y Pavia y

CUADRO I
Pacientes asmáticos

Nº	Sexo	Edad (Años)	IgE U/ml	Evol. Asma (años)	Medic.	NMCC (min)
1	M	15	380	10	(-)	5'
2	F	20	550	12	(-)	17'30"
3	F	45	550	10	(-)	11'
4	M	17	1000	10	T	18'
5	F	20	1000	12	S,B,T	30'
6	F	32	950	17	S,B	15'
7	M	9	1000	7	(-)	6'
8	F	25	175	20	T	7'
9	F	13	1000	10	T	11'
10	M	15	270	2	(-)	17'
11	M	32	455	11	F,B	11'
12	F	28	850	20	P,T	12'
13	M	13	410	9	C,B	15'
14	F	19	700	5	K	17'
Promedio (d.e.)		21.6	663.5 (301.1)	11		13.75 (6.3)

T=Teofilina; S=Salbutamol MDI; B=Beclometasona MDI; F=Fenoterol MDI; p=Procaterol v/o; C=Cromoglicato MDI; K=Ketotifeno v/o.

CUADRO II
Controles

Nº	Sexo	Edad (Años)	Tiempo MC
1	F	20	7'
2	F	44	6'30"
3	M	48	9'50"
4	M	43	10'30"
5	M	40	7'
6	F	23	10'20"
7	F	34	9'
8	M	35	14'
9	F	36	6'
10	M	29	9'50"
11	F	36	8'
12	F	39	8'
13	M	32	8'30"
14	F	32	9'
Promedio (d.e.)		35	8.8 (2.05)

CUADRO III
Clearance muco-ciliar nasal. (Minutos)

Nº	Asmáticos	Control
1	5'	7'
2	17'30"	6'30"
3	11'	9'50"
4	18'	10'30"
5	30'	7'
6	15'	10'20"
7	6'	9'
8	7'	14'
9	11'	6'
10	17'	9'50"
11	11'	8'
12	12'	8'
13	15'	8'30"
14	17'	9'
\bar{x} (d.s.)	13.75 (6.3)	8.8 (2.05)

$p < 0.0125$

colaboradores (13) han hallado también una disminución del CMC en asmáticos leves o en remisión, utilizando principalmente el estudio del clearance traqueobronquial. Estos estudios no son comparables entre sí pues han utilizado metodologías diferentes. Pero es sugestivo que todos coinciden en hallar un CMC descendido con respecto a controles. Dulfano y Luk (14) describen una acción inhibitoria de la expectoración de los asmáticos en la motilidad ciliar.

Los estudios tratando de aclarar la causa de este enlentecimiento en los asmáticos, consideran los siguientes factores:

- defectos ciliares en asmáticos estabilizados;
- aumento de la capacidad secretora de las glándulas mucosas;
- alteraciones en la concentración de la glicoproteína y del transporte activo de agua con modificación de las propiedades reológicas del mucus.

Con respecto a posibles defectos ciliares en los asmáticos en remisión, se debe recordar el daño epitelial que se observa con frecuencia en ellos, producto de la inflamación inmunoalérgica. Este daño epitelial se acompaña de pérdida de la función ciliar. Sin embargo, para alterar el CMC es necesaria una pérdida del 50% de las ciliadas, de acuerdo con los estudios de Batista y cols. (15).

En lo referente al mucus, si bien se encuentra un aumento del número de las glándulas submucosas y de las células caliciformes en los asmáticos, que podrían ser responsables del defecto del CMC, no se ha confirmado con precisión este hecho.

En cambio aparece como muy factible una alteración tanto en contenido de agua como de las glicoproteínas del mucus que son responsables de una variación en las propiedades viscoelásticas del mismo, lo cual a su vez puede determinar un enlentecimiento del CMC.

A su vez, esta alteración del mucus y su repercusión sobre el CMC puede deberse a una serie de factores presentes en el fenómeno inmunoalérgico:

- mediadores mastocitarios;
- enzimas celulares;
- proteínas séricas;
- neurotransmisores;
- productos bacterianos;

Con relación a los mediadores mastocitarios o sus derivados, se ha observado sobre las ciliadas una acción cilioestimulante de la histamina, las prostaglandinas E1 y E2 y los leucotrienos (LKT) C4 y D4.

En cambio, los LKT C4 y D4 determinan un aumento de la glicoproteína del mucus, acción segregadora, lo cual lleva a un cambio en las propiedades viscoelásticas del mismo, pudiendo ser responsables del enlentecimiento del CMC, tal como lo demuestran Ahmed y cols. (16). La acción enlentecedora de los LKT es bloqueada por la administración previa de antagonistas de los LKT. Asimismo, es interesante la observación que la histamina induce a un

aumento del transporte activo del agua alterando la constitución de la fase periciliar y de esa forma también cambiando las propiedades viscoelásticas (17).

Existen numerosos experimentos animales, sobre todo en ovejas, que confirman el rol de los LKT en el enlentecimiento del CMC, por una acción diferente a la que tienen sobre el músculo liso bronquial, aunque ello no ha sido confirmado en el hombre. La acción de los mediadores explicaría el efecto protector que tiene el cromoglicato disódico sobre el CMC, en las pruebas de provocación bronquial con alérgenos.

También como acción indirecta de los mediadores, se debe referir la acción de ciertas enzimas de los neutrófilos y eosinófilos, células que aparecen en el foco de la inflamación alérgica como consecuencia directa de dichos mediadores. Tanto la proteína básica mayor del eosinófilo, cuya presencia ha sido demostrada en las secreciones por Gleich y cols. (18), como la elastasa leucocitaria y proteasa neutra del neutrófilo tienen una acción ciliotóxica con la consecuente disminución del CMC.

Las proteínas séricas que aparecen como trasudados luego de la provocación con alérgenos también tienen una acción ciliotóxica.

El efecto de los neurotransmisores peptidérgicos presentes en las glándulas submucosas y en el epitelio, en especial la sustancia P y el VIP, no han sido aclarados en lo concerniente al CMC en el hombre. Si bien la estimulación vagal y del simpático tienen como acción la de aumentar la secreción glandular y el transporte activo de agua, los agonistas colinérgicos, los beta-2 adrenérgicos y la sustancia P estimulan la motilidad ciliar. Naturalmente, este hecho tiene implicancias terapéuticas.

Finalmente la colonización bacteriana en las vías respiratorias, hecho muy controvertido, puede tener, si se confirma, un papel relevante en el enlentecimiento del CMC. La acción ciliotóxica de toxinas bacterianas permite también agregar un mecanismo más a la alteración del CMC

Conclusión

Es posible afirmar como conclusión que el CMC tiene gran importancia en el asma como responsable de primera línea de los empujes obstructivos al flujo aéreo en el asma aguda, en el estado de mal asmático por la presencia de tapones mucosos, y aun en los pacientes en remisión clínica que presentan alteraciones espirométricas de las vías aéreas periféricas.¹

Se ha confirmado que en los asmáticos estabilizados en remisión clínica, existe un enlentecimiento del clearance muco-ciliar nasal comparado con sujetos normales no fumadores, y que puede a su vez señalar un enlentecimiento del clearance muco-ciliar tráqueobronquial de acuerdo con los estudios realizados por otros autores. Del análisis de los estudios sobre el tema, surge que existen varios elementos formados a partir del fenómeno inflamatorio inmuno-mediado, que son capaces de influir directamente sobre el CMC, alterándolo por una acción ciliotóxica directa o por cambios en la composición del mucus,

que determinan una alteración de las propiedades visco-elásticas.

Résumé

Le clearance mucociliaire (CMC) par protège le tractus respiratoire. Son mauvais fonctionnement produit une toux productive, obstruction au flux aérien par étauchement des sécrétions et présence de bouchons muqueux et d'infection bronchopulmonaire. L'altération du CMC est suggérée par des troubles histopathologiques à l'asthme avec desquamation de l'épithélium bronchial et formation de bouchons muqueux. C'est pour analyser ce phénomène chez de patients asthmatiques hospitalisés qu'on étudie le clearance mucociliaire nasal (CMCN) que l'on peut comparer au CMC trachéobronchial. La population était composée de 14 asthmatiques atopiques (8 femmes et 6 hommes) âgés de 21,6 ans (moyenne) et fut comparée à un groupe de 14 personnes normales (8 femmes et 6 hommes) âgées de 35 ans (moyenne), non fumeuses et n'ayant pas d'antécédents de maladies respiratoires. La différence de temps du CMCN entre ces deux groupes fut considérable (13,7 minutes vs. 8,8 minutes; $p < 0,0125$) étant plus lente chez les asthmatiques. Le rôle des médiateurs mastocytaires pro-inflammatoires est analysé dans ce ralentissement en particulier, au moyen d'un changement des propriétés viscoélastiques du mucus.

Summary

Muco-ciliary clearance (MCC) possesses a protective function to the respiratory tract. Its dysfunction or failure determines the presence of productive coughing, airway obstruction from stagnation of secretions, and formation of mucous plugs and bronchopulmonary infection. Histopathologic alterations in asthma with desquamation of the bronchial epithelium and formation of mucous plugs suggest MCC alteration. With the aim of observing MCC behavior in asthmatic patients in clinical remission, a study has been carried out of nasal MCC compatible with tracheo-bronchial MCC (in accordance with studies by Andersen et al). MCC was studied in 14 atopic extrinsic asthmatics (8 females and 6 males) averaging 21.6 years and compared with a group of non-smoking normal subjects without a background of respiratory disease (8 females and 6 males), averaging 35 years. There was found a statistically significant time difference in nasal MCC between both groups (13.7 minutes vs. 8.8 minutes; $P < 0.0125$), with slowing up in asthmatics. An analysis is carried out of the pro-inflammatory mast-cell mediators in this slowing down, in particular, by way of a modification in the viscoelastic properties of the mucus.

Bibliografía

1. Lucas AM, Douglas LC. Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract. Arch Otolaryngol 1934; 20: 518.
2. Wanner A. Airway mucus and the mucociliary system. In: Middleton Jr. E, Reed CE, Adkinson Jr NF, Yunginger JW. Allergy principles and practice. St. Louis, Mosby, 1988: 541.
3. Wanner A. Clinical aspects of mucociliary transport. Am Rev Respir Dis 1977; 116: 73-125.
4. Van As A. Pulmonary airway clearance mechanisms: a reappraisal.
5. Andersen I, Camner P, Jensen PL, Philipsson K, Proctor DF. A comparison of nasal and tracheobronchial clearance. Arch Environ Health 1974; 29: 290-3.
6. Scadding JG. Definition and clinical categorization. In: Weiss EB, Segal MS, Stein M. Bronchial Asthma 2nd ed. Boston: Little Brown, 1985: 3.
7. Rutland J, Cole PJ. Nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in cystic fibrosis compared with sinusitis and bronchiectasis. Thorax 1981; 36: 644.
8. Stanley P, MacWilliam I, Greenstone M, Mackay I, Cole P. Efficacy of a saccharin test for screening to detect abnormal mucociliary clearance. Br J Dis Chest 1984; 78: 62.
9. Mezey RJ, Cohn MA, Fernández RJ et al. Mucociliary transport in allergic patients with antigen-induced bronchospasm. Am Rev Respir Dis 1978; 118: 677-84.
10. Bateman JRM, Pavia D, Sheahan NF et al. Tracheobronchial clearance in asthma. Thorax 1979; 34: 418-25.
11. 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: 458-62.
12. Foster WM, Langenback E, Bohning D et al. Quantitation of mucus clearance in peripheral lung and comparison with tracheal and bronchial mucus transport velocities in man: Adrenergic return depressed clearance and transport velocities in asthmatics to normal. Am Rev Respir Dis 1978; 117: 337-45.
13. Pavia D, Bateman JRM, Sheahan NF et al. Tracheobronchial mucociliary clearance in asthma: impairment during remission. Thorax 1985; 40: 171-3.
14. Dulfano MG, Luk CK. Sputum and ciliary inhibition in asthma. Thorax 1982; 36: 646-50.
15. Battista SP, Denine EP, Kensler CJ. Restoration of tracheal mucosa and ciliary particle transport activity after mechanical denudation in children. J Toxicol Appl Pharmacol 1972; 22: 56-60.
16. Ahmed T, Greenblatt DW, Birch S et al. Abnormal mucociliary transport in allergic patients with antigen-induced bronchospasm: the role of SRS-A. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 110-4.
17. López Vidriero MT, Reid LM. Bronchial mucus in asthma. In: Weiss E, Segal MS, Stein M. ed Bronchial asthma, 2 Boston: Little Brown: 1985: 218.
18. Dor PJ, Ackerman SJ, Gleich GJ. Charcot-Leyden crystal protein and Major Basic Protein in sputum of patients with respiratory diseases. Am Rev Respir Dis 1982; 130: 1072-77.