

# Estudio del clearance muco–ciliar nasal en asmáticos extrínsecos atópicos

Dr. Juan Francisco Schuhl

**Palabras clave:**

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

*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.*

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)

$p < 0.0125$

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 cilias 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

incremento de 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.<sup>1</sup>

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,

