

**TITULO DE LA TESIS:** APORTACIONES AL CONOCIMIENTO DEL SISTEMA DE  
TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL HUMANO

**AUTOR:** MIGUEL ARMENGOT CARCELLER

**DIRECTOR:** JORGE BASTERRA ALEGRIA

**TRIBUNAL:** Prof. Dr. D. JAIME MARCO CLEMENTE  
Prof. Dr. D. JUAN BARTUAL PASTOR  
Prof. Dr. D. HECTOR VALLES VARELA  
Prof. Dr. D. JOSE VIÑA RIBES  
Prof. Dr. D. JESUS HERRERO SOLANO

**FECHA DE LA LECTURA:** 14 de julio de 1988

**CALIFICACION OBTENIDA:** Sobresaliente cum laude



**APORTACIONES AL CONOCIMIENTO DEL SISTEMA**

**DE TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL HUMANO**

**TESIS DOCTORAL**

**presentada por :**

**Miguel Armengot Carceller**

Valencia, abril de 1988

UMI Number: U607449

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U607449

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.  
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against  
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC  
789 East Eisenhower Parkway  
P.O. Box 1346  
Ann Arbor, MI 48106-1346



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA  
DIRECCION:

FACULTAD DE MEDICINA  
Av. Blasco Ibáñez, 17

Teléfono 369 04 00  
46010 - VALENCIA

AGRADECIMIENTOS

A D. Jaime Marco Clemente, Catedrático de Otorrinolaringología por su constante estímulo para la realización de este trabajo.

JORGE BASTERRA ALEGRIA, Profesor Titular de Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de Valencia, por la dirección de esta tesis.

CERTIFICO : Que la memoria "Aportaciones al conocimiento del sistema de transporte mucociliar nasal humano", presentada por D. Miguel Armengot Carceller, como Tesis Doctoral, ha sido realizada bajo mi dirección.

Y para que así conste, firmo el presente en Valencia, a cinco de abril de mil novecientos ochenta y ocho.

Fdo. Jorge Basterra Alegria  
Profesor Titular de Otorrinolaringología

## AGRADECIMIENTOS

A D. Jaime Marco Clemente, Catedrático de Otorrinolaringología por su constante estímulo para la realización de este trabajo.

A D. Jorge Basterra Alegría, Profesor Titular de Otorrinolaringología de la Universidad de Valencia, por la dirección de esta tesis.

A. D. Jesús Herrero Solano, Jefe del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, por las facilidades dadas para la realización de esta tesis.

A D. Juan Ciudad y a D. Diego García, del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valencia, por la valiosa ayuda que me han prestado.

A todos aquellos compañeros del Servicio que, de una u otra forma, me procuraron su apoyo



A mi familia

## INDICE

-INTRODUCCION	1
*Historia y estado actual	4
*Objeto del trabajo	13
-BASES MORFOLOGICAS APLICADAS DE LAS FOSAS NASALES	16
A)Anatomía macroscópica de las fosas nasales	17
.Arterias y venas de las fosas nasales	26
.Inervación sensitiva y vegetativa de las fosas nasales	29
B)Anatomía microscópica de la mucosa nasal humana	32
.Estructura y ultraestructura de la mucosa nasal	36
a)Epitelio	37
b)Membrana basal	46
c)Lámina propia	47
d)Vasos sanguíneos de la mucosa nasal	50
e)Nervios de la mucosa nasal	55
-BASES ANATOMOFISIOLOGICAS, ANATOMOPATOLOGICAS Y FISIOPATOLOGICAS DEL SISTEMA DE TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL	58
*Bases anatomofisiológicas del sistema de transporte mucociliar nasal	59
a)Cilios y actividad ciliar	60
b)Secreciones de la vía aérea	72
c)Mecanismos de aclaramiento y flujo de moco	83

*Bases anatomopatológicas y fisiopatológicas del sistema de transporte mucociliar nasal	89
a)Modificación de la función mucociliar nasal	89
b)Patología ciliar	92
c)Síndrome de inmotilidad ciliar y discinesia ciliar	97
-BASES DE FISIOLOGIA NASAL APLICADA	106
a)Neurología y farmacología nasales	108
b)Reflejos nasales	117
c)Relaciones entre la vía aérea superior e inferior	120
d)Respiración nasal	123
e)Calentamiento y humectación del aire inspirado	126
f)Filtración	129
-MATERIAL Y METODOS	135
*Material	141
a)Sujetos normales	141
b)Rinopatía alérgica	150
c)Rinopatía vasomotora	157
d)Rinitis vírica aguda	161
e)Laringuectomizados	161
f)Recién nacidos	164
g)Síndrome de Kartagener	167
h)Valoración del efecto del pH	169
i)Valoración del efecto de fármacos:lidocaína, tetracaína y oximetazolina	171

*Métodos	174
a) Condiciones ambientales de realización de las pruebas	174
b) Sustancias utilizadas como trazadores	177
c) Sustancias utilizadas para introducir variaciones en el transporte mucociliar nasal	182
d) Métodos de medida del transporte mucociliar nasal	185
-RESULTADOS	201
a) Sujetos normales	203
b) Rinopatía alérgica	232
c) Rinopatía vasomotora	247
d) Rinitis vírica aguda	258
e) Recién nacidos normales	260
f) Recién nacido con Síndrome de Kartagener	267
g) Laringectomizados	270
h) Valoración del efecto del pH	274
i) Valoración de los anestésicos locales : lidocaína y tetracaína	277
j) Valoración de los vasoconstrictores nasales de uso tópico : oximetazolina	281
-DISCUSION	285
*Discusión del material y métodos	287

*Discusión de los resultados	315
a)Sujetos normales : Valores normales de tiempo y velocidad de transporte mucociliar nasal	315
b)Sujetos normales : Influencia de la edad	324
c)Sujetos normales : Influencia del sexo y de los ritmos circadianos	326
d)Sujetos normales : Influencia del tabaco	332
e)Rinopatía alérgica.Rinopatía vasomotora	336
f)Rinitis vírica aguda	347
g)Recién nacidos y Síndrome de inmotilidad ciliar	350
h)Laringuectomizados	353
i)Valoración del efecto del pH	358
j)Efecto de fármacos.Lidocaína,tetracaína y oximetazolina	360
-CONCLUSIONES	372
-BIBLIOGRAFIA	376

**INTRODUCCION :**

**-HISTORIA Y ESTADO ACTUAL**

**-OBJETO DEL TRABAJO**

El sistema de transporte mucociliar es el más primitivo y esencial de los mecanismos de defensa del tracto respiratorio. Gracias a su normal funcionamiento se asegura una superficie húmeda y relativamente limpia en toda la mucosa respiratoria. El sistema de transporte mucociliar nasal en particular juega un papel preponderante en la depuración del aire inspirado y, por tanto, en el mantenimiento de la salud del organismo entero. En las fosas nasales se produce el principal depósito de partículas extrañas, dependiendo este fenómeno del diámetro de las partículas inhaladas. Las partículas cuyo diámetro oscila entre una y diez micras se depositan preferentemente en la nariz, y la fuerza de los cilios y las propiedades adhesivas del moco son tales que incluso partículas de 0.5 milímetros de diámetro son transportadas por este sistema (1). También las bacterias son atrapadas y depuradas rápidamente antes de penetrar y establecerse en el epitelio. La protección frente a los virus no está tan clara, dado que algunos virus pueden incluso poseer una especial afinidad por los receptores ciliares (1). La eficacia de este filtro depende del sistema mucociliar de autolimpieza sin el cual el filtro nasal perdería rápidamente su función y expondría a la contaminación a las vías aéreas inferiores.

Otra importante función de las fosas nasales es el intercambio de temperatura y vapor de agua con el aire respirado, acondicionándolo para el adecuado fisiologismo pulmonar. La cavidad nasal, con sus fenómenos activos secretorios y vasomotores es responsable de un rápido ajuste a los cambios bruscos en la temperatura y humedad del aire ambiental, a través del fenómeno denominado por Sven Ingelstedt (2) "cambio regenerativo humedad-calor", que en esencia consiste en que cuando el aire espirado, húmedo y caliente, pasa por las fosas nasales, pierde humedad y calor sobre la mucosa nasal, que a su vez serán empleados para el calentamiento y humectación del aire inspirado. También la eficacia de este sistema depende en parte de una correcta y constante renovación de las secreciones nasales, y por tanto del sistema de transporte mucociliar

## HISTORIA Y ESTADO ACTUAL

El movimiento ciliar fue descrito por primera vez en 1683 por Antonio de Heide (3). William Sharpey (4) detectó una peculiar forma de movimiento sobre la superficie de ciertos animales (mejillón y esponja) hace más de un siglo y medio, y fue Otto Frederick Muller (5) quien acuñó el nombre de "cilio" en 1773. En un principio se centró la atención de la actividad ciliar en animales inferiores, tales como la esponja, el infusorio y el mejillón. A partir de 1830 Purkindje y Valentin (6) por una parte y Sharpey (4) por otra estudiaron la actividad ciliar en animales superiores. Purkindje y Valentin (6) descubrieron el trabajo ciliar en la trompa de Falopio de un conejo hembra y en 1834 dieron la primera reseña de la actividad ciliar en el tracto respiratorio de diferentes reptiles, pájaros y mamíferos, usando como indicador una solución pigmentada mientras observaban fragmentos de epitelio bajo el microscopio. Al mismo tiempo Sharpey (4) estudiaba la mucosa respiratoria de perros y conejos mediante la aplicación de polvo de carbón vegetal. Este autor descubrió que el flujo de moco estaba dirigido hacia la laringe desde las vías aéreas inferiores y hacia el ostium de drenaje en el seno maxilar, concluyendo que la actividad ciliar servía para transportar las secreciones junto con los materiales extraños. Estos autores aportaron detalles microscópicos del

movimiento ciliar. Descubrieron sus "ondas progresivas" - conocidas actualmente como movimientos metacronales- a través de la superficie ciliada, acuñando la expresión, aún usada actualmente, de parecerse a campos de trigo batidos por el viento. Observaron que estos movimientos eran independientes de la voluntad del animal, que continuaban largo tiempo tras la muerte y que se podían afectar por factores tales como la electricidad, la temperatura, los ácidos y la inflamación.

Formularon también sus teorías respecto a los mecanismos de movimiento ciliar. Sharpey (4) pensaba que los cilios eran órganos huecos que se distendían mediante la inyección de fluido en su interior; Purkindje y Valentin (6) observaron que en la base de los cilios existía una formación bulbar y dedujeron que se trataba de un músculo que producía el movimiento. En 1891 Schafer (7) formuló su teoría según la cual el movimiento ciliar estaba producido por un flujo de hialoplasma ; Peter (8) mostró cómo los cilios completamente aislados eran inmóviles, demostrando así que el cuerpo basal era de gran importancia para la batida ciliar. Cien años después de haberse propuesto todas estas teorías todavía desconocemos el mecanismo íntimo de la motilidad ciliar y su regulación, siendo la llamada teoría "del microtúbulo deslizante" la actualmente más aceptada.

Desde los clásicos trabajos de Sharpey (4), Purkindje y Valentin (6) en la década de 1830, han sido numerosas las investigaciones acerca del flujo mucoso del árbol

respiratorio, así como numerosos han sido los estudios sobre la frecuencia de batida ciliar.

En lo que respecta a los estudios sobre la frecuencia de batida ciliar, los intentos serios de medir esta frecuencia comenzaron a finales del siglo XIX con la introducción del estroboscopio, siendo Kraft (9) el primero que lo utilizó. Actualmente sigue siendo un método válido y usado por diversos investigadores (10). Gray (11) en 1930 usó una técnica fotográfica posteriormente desarrollada por Lucas (12) en 1933 con la que observaban los reflejos causados por los grupos de cilios que batían aproximadamente en la misma fase. Frechtner y Richtner (13) en 1939 utilizaron un microscopio que permitía observaciones in vivo y establecieron el ritmo de batida ciliar en las fosas nasales humanas en 160-250 batidas por minuto. Otros autores han ido mejorando la técnica hasta establecer el ritmo de batida ciliar en alrededor de 1.000 batidas por minuto, que es la frecuencia actualmente aceptada. En el momento presente son tres los métodos utilizados para el estudio y medida del movimiento de batida ciliar (10), (14) :

-La microcinematografía : basada en la toma de imágenes aceleradas, que proporciona un registro sobre una película que se puede estudiar de forma objetiva.

-La microfoto-oscilografía : se fundamenta en las señales producidas por el movimiento ciliar al cortar un haz luminoso. La señal es captada por una célula fotoeléctrica que la registra mediante una gráfica.

-La estroboscopia : Utiliza un efecto óptico.La superficie mucosa es iluminada con haces luminosos interrumpidos,cuya frecuencia corresponde a la frecuencia de batida ciliar o es discretamente mayor o menor que ésta : cuando la frecuencia del haz estroboscópico es igual aparece una imagen de reposo y cuando es discretamente mayor o menor aparece una imagen de movimiento

Respecto al transporte mucociliar es importante señalar que en los primeros estudios se obtuvieron valores muy dispersos de velocidad de transporte mucociliar,y ello se debía a que no se tenían en cuenta las condiciones de temperatura y humedad en las determinaciones y a que se empleaban sustancias de propiedades físicas heterogéneas.Así,Lommel (15) en 1908 obtuvo en estudios en tráqueas de perro una velocidad de progresión de 20 mm.por minuto utilizando polvo de Lycopodium.Gordonoff y Manderli (16) en 1936 en tráqueas de cobayas y con polvo de carbón vegetal encontraron una velocidad de 3-5 mm.por minuto.A pesar de la dispersión de resultados ya se llegó a dos conclusiones que actualmente mantienen su validez (17) : a) Que el flujo de moco se podía detener sin que se produjesen cambios visibles en la batida ciliar. b) Que los estudios in vivo tenían la ventaja de practicarse sobre una mucosa con un aporte sanguíneo y nervioso intactos. Dalham (18) en 1956 llevó a cabo un estudio exhaustivo del transporte mucociliar en tráqueas de ratas en condiciones fisiológicas y patológicas,observando el efecto de la temperatura y humedad ambientales sobre el sistema.Sus estudios,realizados en una

cámara donde podía modificar las condiciones ambientales, tanto in vivo como in vitro, han sido continuados por varias generaciones de investigadores hasta la actualidad.

Con la técnica básica usada por Sharpey (4), Yates y Hilding (19) trazaron el mapa de los recorridos del transporte mucociliar en la nariz humana. Estos autores usaron sustancias coloreadas y apuntaron el camino que tomaban a través de la mucosa nasal y faríngea mediante la observación directa. Observaron que las sustancias se dirigían invariablemente hacia la faringe. Hilding (20) también midió la velocidad en distintas partes de la fosa nasal, encontrando valores más elevados en áreas protegidas del impacto directo del aire inspirado.

En las tablas I y II, (tomadas de Andersen y Proctor (21) y modificadas por nosotros) se recogen los distintos métodos de estudio y medida del flujo mucoso en la nariz humana que han ido surgiendo con el paso de los años. Como podemos observar, en 1965 se inició el estudio del flujo mucoso nasal humano mediante el empleo de trazadores invisibles gracias al método puesto en práctica por Proctor y Wagner. Tanto el uso de sustancias visibles como invisibles tiene sus ventajas e inconvenientes que serán comentadas más adelante. Los trazadores invisibles son un método más barato y asequible, aunque no tan exactos como los métodos que usan sustancias invisibles, y sirven como test de screening simple para detectar valores anormalmente bajos de aclaramiento mucociliar nasal (22) .

TABLA I : Métodos de medida del flujo mucoso nasal humano

con trazadores visibles

---

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Trazador</i>	<i>Detección</i>
Yates	1924	Solución coloreada	Observación directa
Hilding	1931	Tinta china	Observación directa
Freckner	1939	Trocitos de papel	Observación directa
Druston	1946	Polvo de sulfatiazol	Rinoscopia posterior
Tremple	1948	Polvo edicol orange	Rinoscopia posterior
Van Ree	1962	Polvo edicol orange	Rinoscopia posterior
Bablick	1965	Polvo yeso y carbón	Inspección faríngea
Ewert	1965	Edicol supra orange	Inspección microscópica
Bang y cols	1967	Solución azul celeste	Inspección faríngea
Andersen cols	1974	Sacarina en polvo	Informa que tasta dulce
Andersen cols	1977	Sacarina coloreada	Informa que tasta dulce e inspección faríngea
Passali cols	1984	Polvo carbón vegetal	Inspección faríngea

---

TABLA II : Métodos de medida del flujo mucoso nasal humano  
con trazadores invisibles

---

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Trazador</i>	<i>Detección</i>
Proctor cols	1965	Albúmina-I131	1) Gammagrafía seriada 2) Dos detectores colimados
Quinlan cols	1969	Partículas de resina-Tc99m	Gammacámara
Lippman	1970	Aerosol nasal de Fe marcado	Gammagrafía de retención nasal
Andersen cols	1971	Partículas de resina-Tc99m	Seis detectores colimados
Black cols	1973	Suspensión de polystyrene-Tc99m	Dos detectores colimados
Sackner cols	1977	Minidiscos de teflón radioopacos	Imagen fluoroscópica-video
Karja cols	1982	Seroalbúmina-Tc99m	Gammacámara

---

En el momento actual los métodos más usados para el estudio y medida del transporte mucociliar nasal son los siguientes :

a) Métodos con trazadores visibles : La sacarina coloreada y el polvo de carbón vegetal. La sacarina tiene varios inconvenientes, el fundamental es que se trata de una sustancia soluble en agua y que por tanto se disuelve en la capa de moco, con lo que el transporte es mucho menos efectivo (23). Nosotros hemos usado el polvo de carbón vegetal, ya que es un trazador muy visible, de fácil detección y atóxico. Sólo hemos empleado la sacarina coloreada en quince casos.

b) Métodos con trazadores invisibles : fundamentalmente son los métodos radioisotópicos. Varias son las partículas adecuadas para transportar : Resinas de intercambio iónico, discos de aluminio y macroagregados de albúmina. El isótopo más adecuado para marcar estas partículas es el Tc99m (24), ya que tiene una corta vida media de seis horas; emite solamente rayos gamma fáciles de detectar y no representan ningún peligro para la mucosa al tiempo que no altera el transporte mucociliar (25). Otro método de medida con trazadores invisibles es mediante el empleo de partículas radioopacas, fundamentalmente discos de teflon radioopacos, cuyo desplazamiento seguimos con un intensificador de imágenes fluoroscópico. En el presente estudio, hemos empleado como sustancia a transportar macroagregados de albúmina, que se encuentran formando partículas esféricas de un diámetro entre 10 y 60 micras

marcadas con Tc99m. Dentro de los límites de estos diámetros el tamaño no influye en la velocidad de transporte (26).

## OBJETO DEL TRABAJO

Aunque se ha investigado y publicado extensamente sobre el transporte mucociliar, existen todavía muchas lagunas en su conocimiento. Muchos de los trabajos sobre transporte mucociliar se han realizado en especies inferiores, incluyendo varios géneros de mamíferos, anfibios y organismos unicelulares. Muchos de los estudios en el hombre y otros mamíferos se han llevado a cabo sobre la mucosa traqueal y bronquial, habiéndose establecido ya las correspondientes correlaciones entre frecuencia de batida ciliar y velocidad de transporte mucociliar nasal y traqueal (27). Sin embargo cuando se trata de medir los efectos de factores diversos sobre el transporte mucociliar, es posible que tales efectos sean diferentes en el árbol traqueobronquial y en la mucosa nasal, especialmente si se tiene en cuenta que en las fosas nasales hay un aporte constante de secreciones frescas provenientes de los senos paranasales. Por otra parte, ciertos factores, tales como determinadas hormonas y stress emocional tienen un efecto sobre las membranas mucosas en general y la mucosa nasal en particular (28), de forma que tales cambios pueden tener un efecto directo e indirecto sobre el transporte mucociliar. Faltan también estudios suficientemente amplios sobre el efecto de la edad, el sexo y los ciclos circadianos sobre este mecanismo de transporte.

Hemos optado por los estudios in vivo ya que los exámenes comparativos de resultados in vivo e in vitro demuestran que el transporte mucociliar es más sensible a los cambios en la PCO<sub>2</sub> y PO<sub>2</sub> in vitro que in vivo, debido a que la normal irrigación e inervación son capaces de mitigar sus efectos (29). Lo mismo cabría decir de soluciones de pH distinto al de la mucosa nasal : esta mucosa posee efectos puffer, de forma que es capaz de neutralizar -evitando así su influencia tóxica- las alteraciones perjudiciales del pH en el medio ambiental, por lo menos hasta cierto grado (30). Lo que queremos significar aquí es que los estudios in vivo reflejan el normal comportamiento del sistema mucociliar.

Por todo ello, nosotros hemos realizado este estudio en unas condiciones que consideramos óptimas : in vivo; sin manipulación anatómicoquirúrgica alguna; bajo condiciones conocidas de temperatura y humedad ambientales y sin uso de fármacos que pueden falsear los resultados.

El sistema de transporte mucociliar es tributario de dos funciones complementarias : la actividad de los cilios vibrátiles y la secreción. Si los cilios son escasos, baten de forma anárquica o incluso no baten, el transporte se altera o se detiene. Del mismo modo, si el moco es escaso o tiene una viscosidad inadecuada, el movimiento del tapiz mucoso se enlentece o incluso se detiene. Con este estudio pretendemos contemplar el sistema de transporte mucociliar nasal como conjunto de estas dos funciones, tanto en su fisiologismo normal como en situaciones patológicas y averiguar el efecto de

determinados fármacos usados frecuentemente en la patología y exploración nasales.



**BASES MORFOLOGICAS APLICADAS DE LAS FOSAS NASALES**

**A) ANATOMIA MACROSCOPICA DE LAS FOSAS NASALES**

La cavidad nasal constituye una concavidad situada en medio del macizo facial superior que está subdividida por el tabique nasal en dos fosas nasales derecha e izquierda. En la vida fetal, la primitiva cavidad nasal, desarrollada a partir del ectodermo, está separada de la rinofaringe por la membrana buconasal, desarrollada a partir del endodermo (31). En la sexta semana de vida fetal esta membrana se rompe, y la primitiva cavidad nasal entra en conexión con la rinofaringe. Más tarde, la cavidad nasal se separa de la cavidad oral por el paladar blando y óseo. Si alguno de estos procesos no se completa, aparecerán deformidades congénitas que alterarán el normal fisiologismo nasal (31). Estas cavidades están protegidas por delante por la pirámide nasal, abriéndose a la cara a través de los orificios nasales anteriores o externos, y la comunicación con la rinofaringe la establecen a través de las aberturas nasales posteriores o coanas. Lateralmente comunican con un conjunto de cavidades aéreas enclavadas en el macizo facial : n los senos paranasales. Entre los vertebrados, hasta llegar a los peces, las fosas nasales o los órganos olfatorios y la cavidad bucal no comunican entre sí. Cuando se inicia la respiración pulmonar aparece en los anfibios una coana primitiva. En los reptiles, finalmente, la

coana original se ha cerrado desde los relieves palatinos laterales hasta constituir una coana posterior, la coana secundaria (32)

Cada mitad de la cavidad nasal puede subdividirse a su vez en tres partes : el vestíbulo nasal, la región olfatoria y la región respiratoria, constituyendo estas dos últimas la propiamente dicha fosa nasal. El área superficial total de ambas cavidades nasales es de aproximadamente ciento cincuenta centímetros cuadrados, y el volumen total de cerca de quince mililitros (31).

El vestíbulo nasal está limitado superior y posteriormente por el orificio interno o limen nasi. Una curvada elevación lateral al orificio se corresponde con el borde inferior del cartílago lateral superior, que se nota al tacto como una prominencia dura situada a 1.5 centímetros del orificio nasal externo. El orificio interno de la nariz desempeña un importante papel en las funciones nasales, ya que es el lugar más estrecho de toda la cavidad nasal, pues la sección transversal se aproxima tan solo a 0.3 centímetros cuadrados en cada lado (31).

La región olfatoria constituye en el hombre una pequeña área situada por encima del cornete superior y en el techo de las fosas nasales.

La región respiratoria comprende el resto de la cavidad.

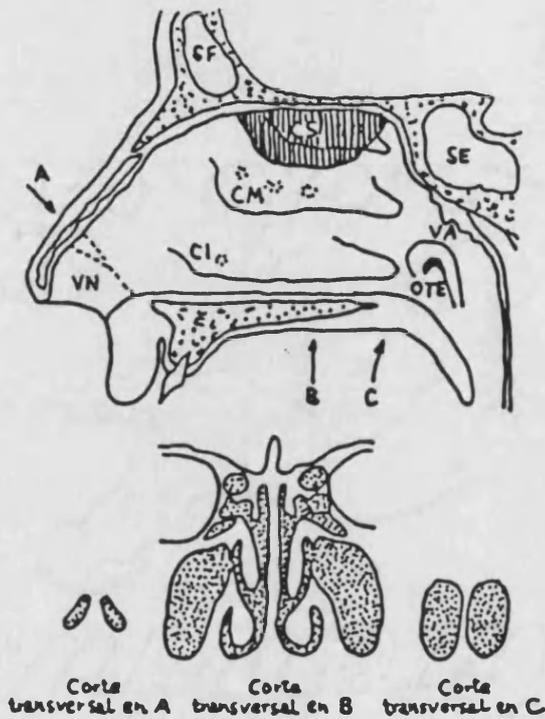
En la figura 1 podemos observar una visión conjunta de las fosas nasales.

La FOSA NASAL propiamente dicha está formada por la unión de varias piezas óseas que constituyen el cuadro óseo sobre el que se aplica la mucosa pituitaria, la cual modifica el aspecto tormentoso para formar la fosa nasal tal como se ve por rinoscopia y endoscopia. Para facilitar la descripción es clásico describir en esta fosa nasal cuatro paredes : una inferior o suelo; una pared medial o tabique; una pared lateral o turbinal y una pared superior o bóveda. La fosa nasal comunica por delante con el vestíbulo a través del orificio narinario interno o limen nasi o área valvular, y por detrás con la rinofaringe por el orificio coanal.

a) Pared inferior o suelo de la fosa nasal.-Forma un canal horizontal antero-posterior en el que participan dos láminas óseas : la apófisis palatina del maxilar en sus dos tercios anteriores y la lámina horizontal del palatino en su tercio posterior. Su superficie es lisa, y está regularmente cubierta por la mucosa (33)

b) Pared medial o tabique.-Formado por la unión del vómer, de la lámina perpendicular del etmoides y del cartílago cuadrangular. Tapizando este esqueleto osteocartilaginoso se dispone la mucosa. Las zonas de unión entre cartílago cuadrangular, vómer y lámina perpendicular presentan unos

Figura 1 : Visión conjunta de las fosas nasales



Pared lateral de la cavidad nasal y en cortes transversales a través de A) el orificio interno, B) la región media de la cavidad nasal y C) las conchas. El área sombreada de la figura superior corresponde a la región olfatoria. VN: Vestíbulo nasal, CI: Cornete inferior y orificio del conducto nasolacrimal. CM: Cornete medio y orificios del seno frontal, de los senos etmoidales anteriores y del seno maxilar, CS: Cornete superior y orificios de los senos etmoidales posteriores, Por detrás el orificio del seno esfenoidal, SF: Seno frontal, SE: Seno esfenoidal, VA: Vegetaciones adenoideas, DTE: Orificio de la trompa de Eustaquio

espesamientos especiales que se han descrito con el nombre de "aristas septales", una vertical y otra oblicua. La arista septal vertical corresponde al llamado "tubérculo del tabique" y corresponde a la unión condroetmoidal, engrosada por un espesamiento mucoso con tejido eréctil que se comporta como un regulador del flujo aéreo, de ahí el nombre de válvula septal. La arista septal oblicua corresponde a la articulación condro-vomeriana, y se prolonga hacia arriba y atrás en la unión vómero-etmoidal (33), (34).

c) Pared lateral o turbinal.-Esta es la pared más compleja. Está constituida por seis huesos distintos organizados en tres planos que se recubren parcialmente :

-Un plano externo : La cara nasal del cuerpo del maxilar superior y su apófisis ascendente, y detrás el ala medial de la apófisis pterigoides.

-Un plano medio : Aplicado sobre el precedente, con el unguis delante y la lámina vertical del palatino detrás.

-Un plano interno : Con la masa lateral del etmoides arriba, con los cornetes superior y medio, y el cornete inferior abajo constituyendo un hueso propio (34).

La mucosa recubre en toda su extensión esta pared externa, suavizando los relieves, cubriendo ciertos orificios e invaginándose en otros. La podemos dividir en tres regiones de distinto significado funcional : Una región anterior o preturbinal o atrium; una región posterior turbinal o meatal; una

región superior o supraturbinal que forma parte del techo de las fosas nasales.

c.1.- La región preturbinal o atrio es lisa y casi plana. Tiene forma triangular de vértice superior. El borde anterior corresponde al segmento ascendente de la bóveda de las fosas nasales (septo-triangular primero y propio-septal arriba) El borde inferior sigue el orificio narinario interno o unión lateroalar que la separa del vestíbulo nasal. El borde posterior es una línea imaginaria que une las cabezas del cornete medio e inferior. En su cima presenta un saliente, el agger nasi de Zuckerkand. Se trata de un relieve como situado delante de la cabeza del cornete medio y está originado por una célula etmoidal anterior cuyo saliente estrecha la entrada del meato medio (34).

c.2.- La región turbinal es la más importante. Presenta, sobre su superficie groseramente paralelepípeda, los relieves de los cornetes, delimitando en su concavidad los tres meatos : inferior, medio y superior (34).

El meato inferior está situado por debajo del saliente correspondiente al cornete inferior. Recubierto de una mucosa eréctil en su cara externa y sobre todo a nivel de la cabeza, de la cara inferior y de la cola, este cornete inferior es, en principio, liso, sin embargo no es raro encontrar un estado muriforme. La longitud antero-posterior del cornete inferior es de 3.5 a 4 centímetros. El meato inferior se abre debajo del cornete inferior a lo largo del suelo de la fosa

nasal. Por delante lo hace entre la cara interna del maxilar y la cabeza del cornete. A un centímetro de esta cabeza se abre el canal lacrimo-nasal óseo, aunque el canal mucoso suele presentar un trayecto submucoso más o menos largo (34).

El meato medio constituye la verdadera encrucijada de drenaje de los senos paranasales anteriores (frontal, maxilar y etmoidales anteriores). Por delante se abre entre la cabeza del cornete medio u opérculo y la apófisis unciforme, y por debajo entre el borde inferior del cornete medio y la cara externa de la fosa nasal (34).

El meato superior, situado en la mitad posterosuperior de la fosa nasal, es el menos largo de los tres meatos. A él se abren las células etmoidales posteriores por tres o cuatro orificios, y hacia abajo se abre libremente por debajo del cornete superior. En la parte posterior de este meato y por encima de la cola del cornete medio se encuentra el agujero esfenopalatino, enteramente cubierto por la mucosa (33).

c.3.- La región supraturbinal es una zona plana y lisa comprendida entre el cornete superior y la lámina cribosa del etmoides. A veces se encuentran en esta zona uno o dos cornetes rudimentarios, los cornetes de Santorini y de Zuckerkandl.

d) Pared superior.- Forma un canal de dirección antero-posterior de 3 a 4 centímetros de ancho, más estrecho en su parte media, y en el que se distinguen tres segmentos : Un

segmento anterior o frontonasal, oblicuo hacia arriba y atrás; un segmento medio o etmoidal, horizontal, constituido anteriormente por la lámina cribosa y el proceso etmoidal del cuerpo del esfenoides detrás. Un segmento posterior o esfenoidal, prácticamente vertical, donde se localiza el orificio de entrada al seno esfenoidal. Tapizando esta bóveda ósea se extiende la mucosa, que la estrecha todavía más y reproduce los tres segmentos estudiados. La parte horizontal constituye la fosita olfatoria, que desborda hacia el cornete superior y hacia la parte correspondiente del tabique, ocupando una superficie de color amarillento de unos 2.5 centímetros cuadrados (34).

e) Orificio anterior de las fosas nasales .- Comunica las fosas nasales con el vestíbulo nasal, constituyendo el orificio narinario interno o limen nasi, situado un poco hacia atrás del orificio nasal externo y ya descrito (33).

f) Orificio posterior de las fosas nasales o coana .- Comunica la fosa nasal con la rinofaringe. De forma ovalada con el eje mayor vertical, el orificio es ligeramente oblicuo hacia abajo y adelante. Está limitado por cuatro aristas : La superior se corresponde con la cara inferior del cuerpo del esfenoides. La externa se encuentra delimitada por el ala interna de la apófisis pterigoides sobre la que se aplica anteriormente el borde posterior de la lámina vertical del palatino. Por detrás de los cornetes la cara interna de la apófisis pterigoides, revestida de su mucosa, dibuja un canal vertical que parece prolongar hacia abajo el receso esfen-etmoidal : es el canal nasofaríngeo. Por dentro la coana queda

delimitada por la parte posterior del vómer y por debajo por el borde posterior de la lámina horizontal del palatino, con la inserción de la aponeurosis palatina y del músculo palato-estafilino (33), (34).

Las fosas nasales se continúan a través de las coanas con el cavum naso-faríngeo o rinofaringe, del que describiremos someramente su pared lateral, puesto que por aquí circulará el flujo mucociliar. Estas paredes laterales están caracterizadas por la presencia del orificio tubárico delante y la fosita de Rosenmuller detrás. El orificio tubárico está situado sobre la prolongación de la inserción del cornete inferior, a unos 7-10 milímetros de su cola y a 8-10 milímetros del velo del paladar. Forma un saliente que es el tubérculo tubárico o rodete tubárico y que resguarda el orificio tubárico por arriba y atrás. La fosita de Rosenmuller está situada entre el rodete tubárico y la pared posterior del cavum y se prolonga hacia arriba y adelante en la fosita supratubárica (33).

#### ARTERIAS Y VENAS DE LAS FOSAS NASALES

Los dos grandes sistemas arteriales cérvico-cefálicos participan en la distribución arterial de la nariz y de los senos : sistema de la carótida externa y de la carótida interna (33), (34).

a) Sistema de la carótida externa .-Participan la arteria maxilar interna y la facial.

a.1.- Arteria maxilar interna. Rama terminal profunda de la carótida externa que se divide a nivel de la fosa pterigopalatina o del agujero esfenopalatino en una rama externa y otra interna.

-La rama interna o arteria nasopalatina se aplica sobre el tabique nasal y desciende en diagonal alcanzando el canal palatino anterior y convirtiéndose en la arteria palatina anterior.

-La rama externa se divide en tres arterias nasales posteriores, laterales y septales para los tres niveles de la pared lateral de las fosas nasales : cornete y meato superior; cornete y meato medio; cornete y meato inferior.

a.2.- Arteria facial. Tiene un papel limitado en la irrigación de las fosas nasales. Solo tiene importancia la arteria del subtabique. Esta arteria recorre el borde libre del subtabique, irrigando el lóbulo de la nariz y la porción anterior del tabique. Se anastomosa con la arteria palatina anterior, rama terminal de la esfenopalatina.

b) Sistema de la carótida interna.- Participan las dos arterias etmoidales, la anterior y la posterior, ramas de la arteria oftálmica.

b.1.- La arteria etmoidal anterior es la más importante. Atraviesa el canal etmoido-frontal anterior y se divide en la arteria meníngea anterior y la nasal anterior, la cual penetra en la fosa nasal por un orificio de la lámina

cribosa del etmoides, dividiéndose en una rama para el tabique y otra para la pared externa.

b.2.-La arteria etmoidal posterior atraviesa el canal etmoido-frontal posterior y entra directamente en la fosa nasal. Manda también ramas a la pared externa y septal

Todas estas arterias se anastomosan con bastante profusión, siendo la llamada zona de Kisselbach del tabique nasal una de las más importantes áreas de unión.

El dispositivo venoso de las fosas nasales sufre notables variaciones topográficas. Las venas nasales siguen tres vías diferentes (33) : anterior, posterior y superior.

-Venas anteriores : desembocan en la vena angular, que prolonga la vena oftálmica superior y se continúa por la vena facial.

-Venas posteriores : atraviesan el agujero esfenopalatino y abocan al plexo venoso maxilar interno o pterigoideo.

-Venas superiores : siguen, en sentido inverso, el trayecto de las arterias etmoidales y se abren en la vena oftálmica.

El papel que va a desempeñar el flujo sanguíneo en la fisiología nasal determina una compleja distribución intrínseca de las venas nasales. En las paredes medial, superior e inferior, una red superficial, raramente constituida por tejido eréctil, está duplicada en su cara profunda por una red de venas periósticas. Por el contrario, la pared lateral y, en particular los cornetes, poseen tres planos venosos superpuestos (34). El

tejido eréctil no es más que una modificación de la capa venosa superficial. Las dos capas venosas profundas son, la una, intraperióstica, y la otra, intraósea.

Los capilares superficiales forman una red de mallas muy espesa, de la que la zona respiratoria está ricamente abastecida y baña las glándulas intramucosas. Estos capilares se reúnen en pequeñas venas que alcanzan directamente las venas de la capa perióstica. El tejido eréctil está dispuesto en dos capas : la capa superficial está formada por vasos anteroposteriores poco tortuosos; la profunda está formada por asas voluminosas ampliamente dilatadas. Las venas emisarias alcanzan, bien la red venosa subperióstica, bien los vasos intraóseos. Este tejido cavernoso se sitúa sobre la cara inferomedial del cornete inferior, a lo largo del borde inferior del cornete medio, en la parte posterior del cornete superior y sobre el tubérculo del tabique. Se trata de una estructura ampliamente invadida de tejido vascular y por amplios vasos venosos musculares reunidos en mallas muy apretadas (34).

#### INERVACION SENSITIVA Y VEGETATIVA DE LAS FOSAS NASALES

Todos los nervios son tributarios del V par o trigémino a través de dos troncos distintos : el oftálmico y, sobre todo, el maxilar superior (33).

## A) Inervación sensitiva

a.-El nervio oftálmico interviene por medio del nervio nasal o nervio nasociliar. Este nervio atraviesa el anillo de Zinn y emite dos colaterales que participan en la inervación sensitiva de las fosas nasales y senos : el nervio etmoidal posterior y el nervio etmoidal anterior (33)

b.- El nervio maxilar superior surge desde el agujero redondo mayor en la fosa pterigopalatina atravesándola, pasando por fuera o delante del ganglio pterigo-palatino ,con el cual intercambia anastomosis. Las ramas terminales se dirigen hacia el agujero esfenopalatino, desde donde se distribuyen hacia la parte posterior de las fosas nasales por medio de tres corrientes : una septal por medio del nervio nasopalatino; una lateral para el cornete superior, cornete medio y meato medio; y una palatina para el cornete y meato inferiores (33)

Dentro de la mucosa estos nervios adoptan una disposición en una capa superficial y otra profunda, situada a nivel mucoperióstico y constituida por nervios satélites de las arterias, dando lugar al sistema neuro-vascular de gran importancia funcional (34).

## B) Inervación vegetativa

a.-La inervación parasimpática es aportada prácticamente en su totalidad por el nervio vidiano. Las fibras parasimpáticas preganglionares tienen su origen en el núcleo salival superior y se vehiculizan a través del nervio facial, petroso superficial mayor y vidiano para llegar al ganglio esfenopalatino en donde forman sinapsis para dar lugar a las fibras posganglionares que van a distribuirse por las fosas nasales (35). La totalidad de las neuronas del ganglio esfenopalatino son de naturaleza parasimpática; las fibras de otro tipo que lo atraviesan no hacen sinapsis en él. Hay controversia en cuanto a la participación o no del nervio de Jacobson en la formación del nervio vidiano. Para los autores franceses el nervio de Jacobson sí participaría por medio del nervio petroso profundo mayor, pero autores anglosajones y alemanes no describen esta rama (36).

b.- La inervación simpática de las fosas nasales tiene su origen en el simpático cervical, y llega a las fosas nasales por distintas vías (33), (34), (35) :

-Nervio vidiano, que las recibe a través del nervio petroso profundo mayor que se desprende del plexo de la carótida interna .

-A través del nervio maxilar superior, que también recibe fibras aportadas por el plexo simpático de la carótida interna.

-Por el plexo perivascular de la arteria esfenopalatina, continuación del plexo simpático de la carótida externa.

**B) ANATOMIA MICROSCOPICA DE LA MUCOSA NASAL HUMANA**

El revestimiento epitelial de la vía aérea superior forma la primera línea de defensa contra agentes extraños, tóxicos e infecciosos del aire inspirado que dañarían los delicados tejidos pulmonares de intercambio gaseoso. La mucosa nasal, expuesta al ambiente exterior, cumple esta compleja misión. Para ello, está organizada funcional y morfológicamente de una forma que es necesario analizar aquí.

Siguiendo una distribución topográfica, las distintas partes de la vía aérea superior y del oído medio muestran distintos tipos epiteliales (37) :

a) Vestíbulo nasal y fosas nasales :

La región vestibular está cubierta por un epitelio escamoso estratificado delgado, sólo moderadamente queratinizado. Por dentro del ostium interno de la nariz, el recubrimiento epitelial de la cavidad nasal se divide en una amplia región respiratoria y una pequeña región olfatoria. El tercio medio y el tercio posterior de la cavidad nasal están cubiertos por un epitelio típico de la vía aérea : ciliado, columnar y pseudoestratificado (37).

b) Los senos paranasales:

Están revestidos de un epitelio de tipo respiratorio modificado, que a menudo es de tipo columnar

simple. El espesor total de su mucosa es de 0.1 a 0.5 milímetros. Hay escasas células caliciformes y escasas y rudimentarias glándulas seromucosas (38). Según H.H. Topozada y M.A. Talaat (39) las diferencias más significativas entre la mucosa nasal y sinusal son las siguientes :

- Los cilios son menos numerosos en los senos paranasales, pero los microvillios son iguales en número a la mucosa nasal.

- gran preponderancia de células caliciformes que contienen granulos de mucina en los senos.

- Los espacios intercelulares son más anchos en el seno. Los desmosomas son más escasos, lo que da la imagen de un epitelio más laxo.

- En el seno las glándulas seromucosas son escasas en número, dispersas y localizadas cerca del ostium.

- El endotelio capilar contiene escasas y rudimentarias vesículas micropicnóticas. Hay pocas fibras colágenas alrededor de la membrana basilar en los senos.

- El endotelio de las venas sinusales es más delgado, las venas están menos congestionadas y el tejido cavernoso está ausente.

c) Nasofaringe :

La mucosa del cavum es de tipo cilíndrico estratificado con cilios vibrátiles a nivel de la bóveda del cavum, alrededor de las coanas, en las paredes laterales y en los dos tercios anteriores de la cara dorsal del velo (40). No

hay un límite exacto en donde el epitelio cambia a epitelio escamoso estratificado, pero generalmente ocurre donde la úvula y el paladar blando contactan con las paredes posterior y lateral de la faringe durante la deglución (37). La orofaringe y la hipofaringe están revestidos por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, lo mismo que la mayor parte de la cavidad oral.

d) Laringe :

El epitelio varía según la localización. La cara lingual de la epiglotis, la mitad superior de la superficie laríngea, una región de los ventrículos y las cuerdas vocales están revestidas por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado. Incluyendo la mitad inferior de la superficie laríngea de la epiglotis, el resto de la cavidad laríngea está cubierta por un epitelio columnar ciliado pseudoestratificado (37).

e) Oído medio y trompa de Eustaquio :

En las cavidades mastoideas el epitelio es escamoso o cuboidal con dispersas células ciliadas y escasos signos de actividad secretoria. En la parte posterior de la cavidad timpánica el epitelio se hace más alto, con mayor número de células ciliadas y mayor actividad secretoria. Cerca de la trompa aumenta el número de células ciliadas y el número de cilios por cada célula, así como la actividad secretoria. Las glándulas seromucosas son también muy escasas y rudimentarias (37).

## ESTRUCTURA Y ULTRAESTRUCTURA DE LA MUCOSA NASAL

En los mamíferos adultos y en el hombre las cavidades nasales están divididas anatómica y funcionalmente en tres regiones : 1) Vestibular. 2) Respiratoria. 3) Olfatoria (41). En la región respiratoria la mucosa está formada por un epitelio que descansa sobre una lámina basal y una túnica propia o corion o submucosa. En los dos tercios posteriores de la cavidad nasal, la mucosa está cubierta por un epitelio columnar pseudoestratificado en el que la mayor parte de las células presentan cilios (el 80 % de las células según Guerrier y Uziel (42)). Debido a las influencias de la polución y del aire inhalado no acondicionado, en el tercio anterior de la fosa nasal se localizan diversos tipos epiteliales (desde la piel del vestíbulo hasta una línea vertical situada un centímetro por detrás del extremo frontal del cornete inferior). Siguiendo una dirección anteroposterior, los tipos epiteliales que van apareciendo son los siguientes : epitelio escamoso; epitelio de transición (un epitelio estratificado con células de superficie cuboidal cubiertas de microvellosidades) ; epitelio columnar ciliado pseudoestratificado (31), (37).

El espesor de la membrana mucosa nasal varía entre 0.3 milímetros y 5 milímetros, dependiendo del desarrollo de los senos cavernosos y de las glándulas nasales (43).

Pasaremos a continuación a estudiar los distintos componentes de la mucosa nasal. En la figura 2 podemos apreciar el esquema de un corte de la mucosa nasal humana.

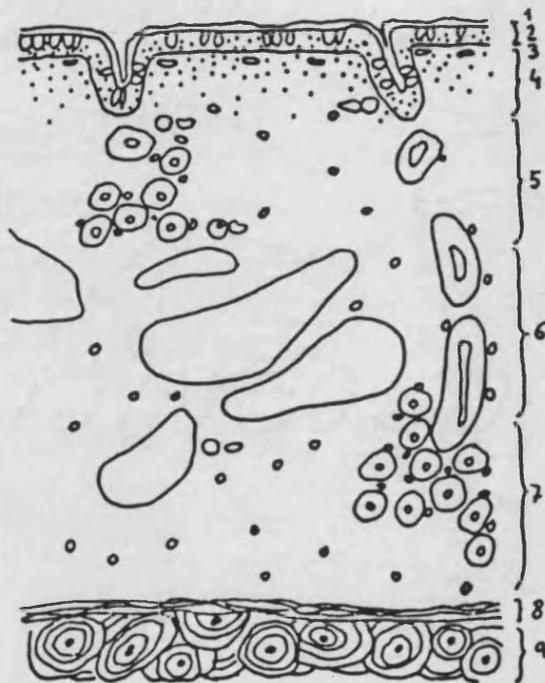
#### A) EPITELIO

Así pues, el epitelio típico de las vías respiratorias superiores es de tipo columnar ciliado pseudoestratificado, en el cual todas las células contactan con la membrana basal pero no todas alcanzan la superficie del epitelio. El espesor de este epitelio es de alrededor de veincincos micras y ocupa una superficie de unos 120 centímetros cuadrados, mientras que el epitelio olfatorio, situado en el techo de las fosas nasales, ocupa una superficie de unos 2-2.5 centímetros cuadrados (44), (45).

Bajo este epitelio se extiende la membrana basal, de un espesor de 800 Amstrong y por debajo la submucosa o corion que desde aquí llega al periostio o pericondrio y tiene un espesor mucho mayor. Ver figura 2.

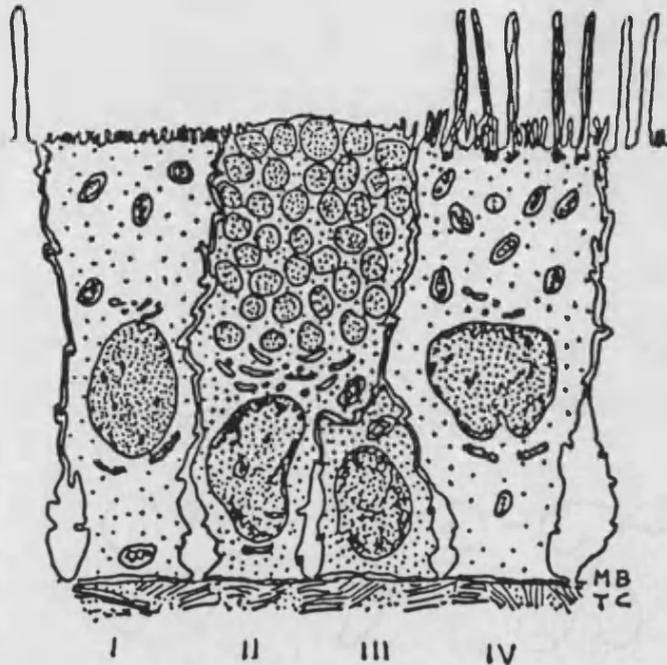
En la superficie epitelial existen cuatro tipos principales de células (46) : las células ciliadas y con microvellosidades, células caliciformes, células caliciformes modificadas y escasas células escamosas. El conjunto del epitelio está formado por cuatro tipos mayores de células (1) (Figura 3) :

Figura 2 : Esquema de la membrana mucosa del cornete inferior



- 1) Capa de secreción,2) Epitelio columnar pseudoestratificado ciliado,
- 3) Membrana basal,4) Capa subepitelial rica en células,5) Capa glandular superficial,6) Capa media,que contiene los sinusoides cavernosos,7) Capa glandular profunda,4-7) Lámina propia,8) Periostio,9) Hueso

Figura 3 : Esquema del epitelio respiratorio nasal



Los cuatro tipos celulares del epitelio respiratorio nasal. I: Célula columnar no ciliada cubierta por microvellosidades. II: Célula caliciforme con acúmulo de granulos de mucígeno. III: Célula basal. IV: Célula columnar ciliada, cubierta por cilios y microvellosidades. MD: Membrana doble, que constituye la membrana basal en microscopía electrónica. TC: Membrana de tejido conectivo, que, conjuntamente con la membrana doble, forma la membrana basal que se observa en microscopía óptica

- células basales e intermedias
- células caliciformes o "globet cells"
- células columnares ciliadas
- células columnares no ciliadas

Con el empleo del microscopio electrónico se han descubierto otros tipos de células presentes en el epitelio aunque en escaso número : las células neurosecretoras y escasos macrófagos y linfocitos (47).

En contraste con el epitelio laringo- traqueobronquial las "brush cells" o células en cepillo, las células claras y las células serosas no se demuestran en el epitelio nasal humano (37), (45).

El epitelio está cubierto por una capa de secreciones que, de acuerdo con la teoría de Lucas y Douglas, consiste en una capa de tejido periciliar fluido y una continua capa de moco situada sobre los extremos de los cilios. Sin embargo otros autores encuentran que esta capa superficial es discontinua (1).

a) Células basales.- Se extienden sobre la membrana basal y constituyen células de reemplazamiento de los otros tipos celulares, no alcanzando la luz de la vía aérea. Su forma es poliédrica, tendiendo a ser triangulares y varían en número y altura. Tienen un citoplasma electrodense y haces de tonofilamentos. Escasos desmosomas las unen a las otras células. En estas células se observan mitosis y se desarrollan

hasta células columnares, ciliadas o no, y células caliciformes, vía células intermedias (31), (37).

El TURN-OVER del epitelio de las vías aéreas superiores es poco conocido. Mucho más se conoce sobre el tracto respiratorio inferior. Según Adam Wanner (48), las células epiteliales de las vías aéreas están continuamente mudándose por regeneración a partir de las células basales. Las investigaciones con autoradiografía combinada con microscopio electrónico sólo han demostrado el turn-over de las células basales, que está entre 3 y 38 semanas en las vías inferiores, pero la vida media de los diversos tipos epiteliales no se ha establecido. Las células caliciformes parecen ser capaces de restablecerse después de la secreción con la formación de nuevos granulos secretorios. La regeneración del epitelio respiratorio ciliado dañado por lesión directa tiene una duración en mamíferos de dos semanas. La completa restauración del daño epitelial requiere la presencia de vitamina A. Después de eliminar más del 90 % de células epiteliales por un proceso de denudación mecánica, la restauración de un delgado epitelio se produce entre dos y cuatro días, pero la completa regeneración epitelial dura 29 días (48).

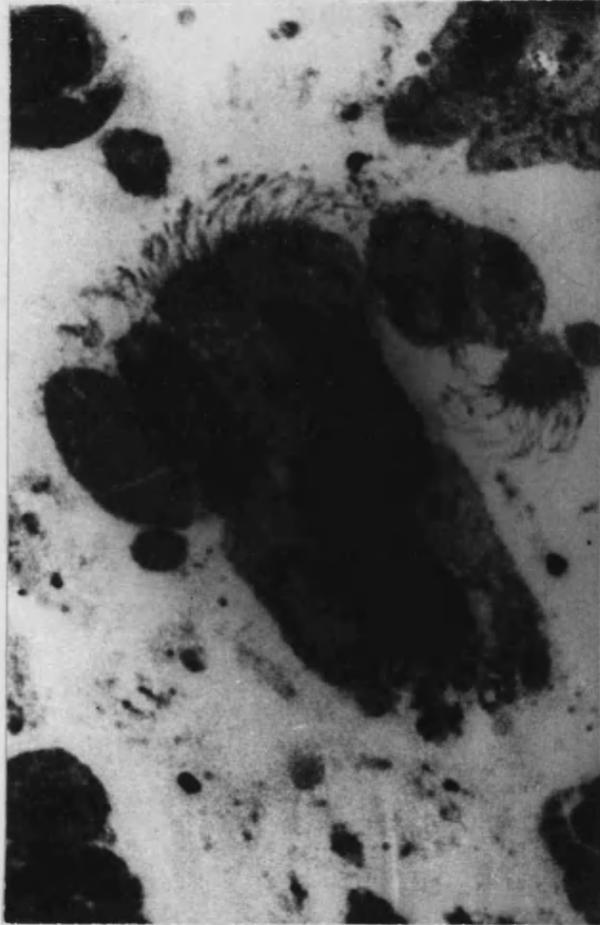
b) Células caliciformes. - La relación entre células columnares y caliciformes es de aproximadamente 5/1, aunque su número crece con la edad. Contienen numerosos granulos PAS + pero la cantidad de moco en cada célula varía

considerablemente. Filamentos intermedios, demostrados por inmunohistoquímica, forman como una cesta que bordea los granulos secretorios (47). El citoplasma está dominado por un complejo de Golgi supranuclear y un retículo endoplásmico granular bien desarrollado, así como numerosas mitocondrias (ver figura 3). Su principal función es producir una secreción rica en compuestos carbohidratos. La secreción es de tipo apocrino. Tanto las células caliciformes maduras como inmaduras están cubiertas en su superficie por microvellosidades que hacen difícil su identificación por el microscopio electrónico de superficie si no se está descargando la célula en ese momento.

c) Células columnares ciliadas (figura 4). - Las células columnares tanto ciliadas como no tienen unas dimensiones de 25 micras de altura y 7 micras de anchura, disminuyendo hasta 2-4 micras en su base. Están unidas con sus vecinas por uniones estrechas en la parte superior y en la parte más apical por interdigitaciones de la membrana intercelular. La parte más profunda de las células está a menudo rodeada de espacios intercelulares irregulares. Según B. Petruson (47) en la parte inferomedial del cornete inferior entre el 15 y el 20 % de las células poseen cilios y la densidad de las células ciliadas aumenta hacia la zona posterior de las fosas nasales.

El citoplasma de las células columnares ciliadas y no ciliadas es relativamente electron-translúcido, con muchas mitocondrias en la parte apical (figura 3). El núcleo de las

Figura 4 : Célula columnar ciliada del epitelio respiratorio nasal  
vista por microscopía electrónica de transmisión



LA UNIVERSITARIA  
CULTAD DE  
MEDICINA  
LEHOIA

diferentes células suele localizarse a distintos niveles, dando la falsa impresión de estratificación epitelial (pseudoestratificación)

Todas las células columnares ciliadas y no ciliadas están cubiertas por 300 a 400 microvellosidades, que son expansiones citoplásmicas de un diámetro de 0.1 micras ( $\mu$ ) y una longitud variable, siendo la máxima de 2  $\mu$ . La longitud de estas microvellosidades es uniforme dentro de una célula determinada (31), (37). Esta afirmación puede aplicarse también a los cilios. Las microvellosidades no son capaces de moverse de forma activa y no son tampoco elementos precursores de los cilios. Aumentan considerablemente la superficie de las células epiteliales promoviendo el intercambio de líquidos y sustancias a través del epitelio. Poseen un eje central de filamentos de actina, así como filamentos intermedios paralelos a la membrana plasmática apical (47).

Un considerable número de células columnares están también provistas de cilios. Existen dudas sobre el número de cilios que contiene cada célula. La microscopía electrónica de transmisión muestra en la tráquea humana unos 250 cilios por célula. En la parte anterior de la nariz humana el número de cilios es de 50 a 100 por célula y de 40 a 50 en el oído medio (31)(37). Para Morten Boysen (46) el número de cilios por célula en la mucosa nasal estaría entre 100 y 150, mientras que para Jafek (45) el número sería de 150 a 200, teniendo las células del epitelio olfatorio entre 15 y 20 cilios por célula. El tamaño de los cilios es también distinto según los

autores consultados : 5  $\mu$  de longitud por 0.2  $\mu$  de diámetro para Morten Boysen (46). De 4 a 6  $\mu$  de longitud por 0.3 de diámetro para N. Mygind (31) y de 6 a 8  $\mu$  de longitud por 0.3 de diámetro para Jafek (45).

Como ya hemos expuesto anteriormente, el número de células ciliadas crece en dirección a la nasofaringe. En la parte anterior de la nariz sólo el 10 % de las células son ciliadas, en tanto que en una localización posterior la mayor parte de las células tienen cilios. Aunque las células ciliadas también cubren la tráquea y las porciones cartilagosas del árbol bronquial, es notoria su ausencia en las vías aéreas más periféricas. El número de células ciliadas y caliciformes decrece desde la tráquea hacia las vías aéreas periféricas (48).

d) Células columnares no ciliadas.-Estas células, provistas de 300 a 400 microvellosidades, disminuyen en número hacia la parte posterior de las fosas nasales. Tienen una gran actividad metabólica, reflejada por un retículo endoplásmico abundante y muchas mitocondrias (figura 3). Su pared lateral forma un complejo patrón de pliegues. Su función está en discusión. Sin embargo su importante papel en el transporte de fluidos viene ampliamente soportado por la presencia de extensos pliegues en la membrana basolateral, también presentes en otras células con gran capacidad de transporte de fluidos (47).

e) Células neurosecretoras.-Se parecen a las células del sistema APUD (amine precursor uptake and decarboxilase). Se observan en escaso número como células triangulares sobre la membrana basal, nunca alcanzando la luz. Con el microscopio electrónico se caracterizan por sus vesículas con un cuerpo central denso, con un diámetro de 0.1 a 0.3  $\mu$ . Se desconoce si estas vesículas contienen serotonina y péptido intestinal vasoactivo (47).

f) Células migratorias.-Macrófagos y linfocitos se encuentran entre las células epiteliales. Los linfocitos a veces están agrupados, aunque raramente en la mucosa nasal normal (47).

## B) MEMBRANA BASAL

Es una lámina de 800 Angstrom de espesor que separa el epitelio del corion. Consiste en una densa red de fibras de reticulina y de colágena con algún fibroblasto ocasionalmente. Es más delgada que en la mayoría de los otros epitelios, especialmente en la región olfatoria. Con el microscopio electrónico de transmisión la membrana basal puede verse como una doble membrana continua y delgada por debajo de las células epiteliales. Subyacente a esta doble membrana existe una gruesa capa de fibras de colágeno y de reticulina (37). En el microscopio óptico se denomina a estas dos

membranas como membrana basal. En la parte anterior de la nariz, la membrana basal se encuentra engrosada, tanto en los pacientes con rinitis como en los individuos asintomáticos (49).

### C) LAMINA PROPIA

La lámina propia, submucosa o corion, es una capa de tejido conectivo laxo que se extiende entre el epitelio y el periostio o pericondrio. Puede subclasificarse, en términos generales, en tres o cuatro capas (figura 2) : Una capa superficial con abundantes células; una capa media glandular; y una capa basal rica en vasos sanguíneos sinusoides. Las glándulas se sitúan tanto en la capa superficial como en la profunda (37).

La presencia de un gran número de células epiteliales inflamatorias, células redondas y polimorfonucleares, así como macrófagos, "mast-cells" y agregados de estas células en la lámina propia, sirve para facilitar la respuesta inmunológica nasal (45). Los plasmocitos están en escaso número y los polinucleares son raros salvo en casos de inflamación (42).

Los componentes propios del tejido conectivo de la lámina propia son (31) :

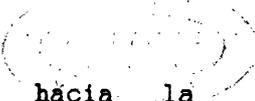
a) Células del tejido conectivo. -Fibroblastos, fibrocitos e histiocitos.

b)Fibras del tejido conectivo.-El tejido conectivo nasal es relativamente laxo.El colágeno constituye el 33 % de la mucosa nasal seca y exenta de grasas..Las fibras elásticas son escasas y se localizan alrededor de los vasos sanguíneos.Las fibras de colágena se disponen en haces aislados.Las fibras de reticulina forman una delicada trama por debajo del epitelio superficial y alrededor de las glándulas.

c)Sustancia cementante o líquido hístico.-El líquido hístico está compuesto normalmente por agua,electrolitos y sustancias ricas en proteínas procedentes de la sangre.

Por su contribución a la formación de las secreciones nasales estudiaremos a continuación las glándulas de la lámina propia de la mucosa nasal que son las siguientes : 1) glándulas serosas anteriores y 2) glándulas seromucosas .

1) Glándulas serosas anteriores.-Encontramos entre 100 y 160 glándulas serosas anteriores en cada cavidad nasal que desembocan a nivel del orificio nasal interno (31).En un estudio llevado a cabo por Bojsen Moller (50) se distinguen dos grupos de glándulas : unas pequeñas,dispersas a lo ancho de la membrana mucosa y otras más grandes.Las pequeñas tienen sus acinis situados a un nivel bastante superficial y están provistas con ductos de 70 a 80  $\mu$  de diámetro.Las más grandes se sitúan más profundamente en la lámina propia y descargan su secreción en el limen nasi,constituyendo las propiamente llamadas "glándulas nasales anteriores" Sus aperturas son grandes,con un diámetro de 0.1 a 0.4 milímetros.A menudo los



ductos muestran, antes de que se desvíen hacia la superficie, una dilatación de 0.8 a 1.5 mm. de diámetro. La longitud total del canal excretor es de 3 a 20 mm. Todos los acinis glandulares son serosos. Su secreción no contribuye directamente a crear la viscosidad y cantidad de secreción nasal. La función de esta secreción es poco conocida, pero ya se han sugerido diversas posibilidades, tales como la existencia de enzimas mucolíticos y de la existencia de enzimas con efecto bacteriostático.

2) Glándulas seromucosas.-En los adultos estas glándulas se encuentran uniformemente distribuidas por la mucosa, con un promedio numérico de 8 a 9 por mm<sup>2</sup>. El número total es muy elevado. Tan solo en el tabique existen aproximadamente diecinueve mil glándulas y en los cornetes otras tantas (51). Los estudios de la estructura y ultraestructura de estas glándulas no sugieren que difieran de las glándulas correspondientes que se encuentran en la tráquea y los bronquios.

La primera parte del conducto principal se llama "conducto ciliado", dado que el epitelio de éste es continuo y a la vez idéntico con las células del epitelio superficial, con células ciliadas y caliciformes. El epitelio se hace luego no ciliado, conociéndose este tramo ductal como "conducto colector". De éste surgen los túbulos secretorios, alineados con células mucosas, constituyéndose los "túbulos mucosos". De los túbulos mucosos surgen, tanto terminal como

lateralmente, túbulos adicionales alineados con células serosas, que se denominan "túbulos serosos" (31).

A partir de las células glandulares de los túbulos serosos se libera la secreción proteica. Esta secreción transcurre a lo largo de los tubulos secretorios mucosos, donde se le añaden grandes cantidades de moco. La secreción primaria se recoge en el conducto colector, que posee una gran capacidad para controlar y modificar la concentración iónica y acuosa de la secreción glandular final (31), (37). Las glándulas submucosas están rodeadas por células mioepiteliales que facilitan la excreción (47).

La capa más profunda de la submucosa es la capa vascular, que estudiaremos en el siguiente apartado.

#### D) VASOS SANGUINEOS DE LA MUCOSA NASAL

Los vasos sanguíneos de la mucosa nasal juegan un importante papel en la regulación térmica y en la humidificación del aire inspirado, así como en el control de la luz de las fosas nasales y, por tanto, en la respiración nasal y en el transporte mucociliar. La angioarquitectura nasal ha sido investigada desde los clásicos trabajos de Zuckerkandl hace casi 100 años. De los estudios ultraestructurales se puede deducir que los vasos de la mucosa nasal están dispuestos para permitir un rápido paso de fluidos y sustancias disueltas desde el vaso a los tejidos y viceversa. Además, la porosidad

del endotelio facilita la exposición de los elementos contráctiles de la pared vascular a los agentes transportados por la sangre (43)

a) Microcirculación en las áreas subepitelial y glandular

Las arterias que irrigan las zonas subepitelial y glandular derivan de los vasos periostales o pericondrales. Ascenden hacia la superficie a través del área de los plexos cavernosos y se anastomosan entre sí. Algunas de sus ramas se unen con los plexos cavernosos por medio de anastomosis arteriovenosas. Cerca de la superficie, las arterias se ramifican y dan origen a las arteriolas, que usualmente carecen de membrana elástica interna. Estas arteriolas terminan en redes capilares cerca del epitelio o alrededor del tejido glandular. Como el epitelio respiratorio está desprovisto de tejido conectivo papilar, los capilares subepiteliales corren paralelos al epitelio. A menudo son capilares fenestrados. Las amplias áreas de endotelio fenestrado miran al epitelio, mientras que el endotelio no fenestrado mira hacia la profundidad y está cubierto por pericitos. Los capilares que rodean las glándulas son usualmente más pequeños. Son también fenestrados, pero las áreas fenestradas están dispersas y dispuestas irregularmente alrededor de la circunferencia vascular (52).

Los capilares de las zonas subepitelial y glandular se unen para formar vénulas que drenan en venas superficiales de más calibre. La lámina basal de estas venas se caracteriza

por un alto grado de porosidad, de manera que su musculatura está muy expuesta a los agentes circulantes. Como consecuencia de ello estos vasos pueden ser controlados en su calibre tanto por los nervios adventiciales como por los cambios en la composición sanguínea (52).

Los colectores venosos más gruesos alcanzan un diámetro de varios cientos de micras. Tienen una túnica media consistente en más de seis capas de células musculares lisas y una rica red venosa adventicial. Estas venas se unen a los sinusoides de los plexos cavernosos. En áreas desprovistas de tejido eréctil terminan en una red venosa situada entre la zona glandular y el periostio o pericondrio (52).

Pero la compleja irrigación nasal no sólo está bajo la influencia de los influjos nerviosos y las sustancias circulantes. Matz Bende (53) encuentra una correlación entre el descenso del flujo sanguíneo y el envejecimiento. No encuentra diferencia significativa según el sexo, pero sí una disminución del flujo sanguíneo nasal significativa en la posición de sentado comparada con la posición de supino.

#### b) Plexos cavernosos

Los plexos cavernosos consisten en redes de anastomosis de venas tortuosas de contornos irregulares que carecen de válvulas. Pueden variar rápidamente su contenido sanguíneo y volumen respondiendo a estimulaciones mecánicas, térmicas, psicológicas o químicas. Como resultado de su expansión o deplección alteran el calibre de la vía aérea

regulando el volumen ,la velocidad y la resistencia del flujo aéreo nasal. Bajo ciertas condiciones pueden bloquear totalmente una o las dos fosas nasales.Los plexos cavernosos están mejor desarrollados sobre los cornetes inferior y medio,y menos sobre el cornete superior.También son prominentes en el tabique nasal.Ocasionalmente el septum nasal puede poseer un segundo cuerpo cavernoso a nivel de la zona entre los cornetes superior y medio.Frecuentemente el tejido cavernoso es también prominente a nivel de las aberturas de los senos paranasales,punto en el que puede desempeñar un papel de esfínter y bajo ciertas circunstancias ocluir el acceso al seno (52).

Los plexos cavernosos se disponen en dos capas continuas.La capa superficial está formada por la unión de venas que drenan los capilares subepiteliales y glandulares.Los componentes de este plexo frecuentemente describen como senos mezclados con acúmulos de glándulas nasales.La capa profunda de los senos une las venas concomitantes de las arterias nasales o se continúan con las venas de los canales intraóseos (52).

Los plexos cavernosos reciben sangre venosa y arterial.La sangre venosa procede de las redes de capilares subepiteliales y glandulares.La sangre arterial procede de las anastomosis arteriovenosas,que derivan de ramas de las arterias helicoidales que ascienden a las áreas subepitelial y glandular.Estas anastomosis tienen una organización simple : el segmento arterial está formado por una arteria con una capa

de fibras musculares lisas entre el endotelio y la membrana elástica interna. El flujo sanguíneo a través del segmento arterial puede ser controlado por la actividad de la musculatura vascular circular de la túnica media y por la musculatura longitudinal subendotelial. Cuando las dos capas están contraídas la arteria se ocluye. Cuando se relajan la arteria se abre y los plexos se llenan rápidamente de sangre arterial. La musculatura longitudinal está separada de los nervios adventiciales por todo el espesor de la túnica media, por lo que parece que su actividad no pueda ser controlada por estos nervios. Sin embargo sólo está separada del torrente circulatorio por el endotelio, que es muy poroso, de lo que se puede deducir que esta musculatura longitudinal es sensible sobre todo a los agentes circulantes (52).

La pared de las venas de estas anastomosis carece de fibras musculares y de terminaciones nerviosas, aunque sí contiene fibras elásticas (52).

El drenaje de los plexos cavernosos está regulado por un amortiguador o válvula reguladora. Son vasos que poseen uno o varios haces de fibras musculares longitudinales lisas. Los músculos circulares de la túnica media pueden reducir el diámetro de la vena pero no cerrarla completamente. La contracción de la válvula reguladora de musculatura longitudinal puede reducir e incluso coaptar totalmente su luz. La combinación de las entradas y salidas de

los plexos determinará el estado de mayor o menor ingurgitación de la mucosa (52).

La vascularización nasal cumple varias funciones en la nariz. Los capilares fenestrados subepiteliales y glandulares aportan a la capa mucosa la humedad y calor necesarios para el acondicionamiento del aire inspirado, así como para mantener una adecuada viscosidad en la capa de moco y la correcta acción del sistema mucociliar (52).

#### E) NERVIOS DE LA MUCOSA NASAL

Todos los nervios asociados a los vasos sanguíneos, incluyendo las fibras sensibles, son colinérgicos. Los nervios que llegan a las arterias contienen también norepinefrina. Por lo tanto, los vasos nasales están bajo un control vasomotor adrenérgico y colinérgico. Los estudios anatómicos indican que el control nervioso puede no estar limitado a los nervios autonómicos, ya que las fibras sensitivas que pasan por los vasos sanguíneos pueden influir en los reflejos de control (54).

a) Nervios de los vasos sanguíneos.-Las arterias y venas de la mucosa nasal respiratoria poseen un rico aporte nervioso bajo la forma de un plexo adventicial de fibras amielínicas. Cada fibra nerviosa usualmente lleva varios axones dentro de una vaina de Schwann común (52).

Los vasos sanguíneos nasales poseen un aporte nervioso tanto simpático como parasimpático. En el plexo

adventicial de arterias y venas los axones terminales no establecen íntima relación con las células musculares de la túnica media, ya que están separados de la musculatura por intersticios de fibras de colágena y una lámina basal (52).

El aporte nervioso de las válvulas reguladoras es complejo. Junto con el plexo adventicial que inerva la musculatura circular de la túnica media, poseen nervios intrínsecos con axones colinérgicos y adrenérgicos para la musculatura longitudinal subendotelial (52).

Las válvulas reguladoras tienen además una innervación específica de su musculatura longitudinal. Sumándose a esta regulación puramente nerviosa hemos de recordar que la gran porosidad de los vasos expone a su musculatura a los agentes circulantes en el torrente sanguíneo. De una forma general podemos afirmar que la estimulación parasimpática se traduce en vasodilatación, y la estimulación simpática en vasoconstricción (55).

b) Nervios de las glándulas nasales.- También las glándulas reciben aporte nervioso parasimpático. Las fibras nerviosas circundan los elementos glandulares y emiten axones terminales intraepiteliales entre las células secretorias. Las fibras nerviosas adrenérgicas son raramente encontradas en la vecindad de los acinis, y sus axones no establecen una relación estrecha con los elementos epiteliales secretorios ni con las células mioepiteliales de los acinis (52). Los vasos que irrigan las glándulas tienen la misma irrigación simpática y

parasimpática y es por medio de esta inervación que el simpático influye en la secreción. De una manera general podemos decir que el parasimpático incrementa la secreción y el simpático la disminuye (55).

c) Nervios sensitivos de la mucosa nasal.-  
Proceden del trigémino, a través de sus ramas oftálmica y maxilar. La mucosa nasal humana tiene una limitada capacidad para la localización y discriminación del estímulo. Subjetivamente sólo discrimina los estímulos táctiles y dolorosos, careciendo aparentemente de termorreceptores. Estos últimos parecen estar localizados estratégicamente en el vestíbulo, para captar la temperatura del aire inspirado (52).

Los fascículos nerviosos que inervan la mucosa nasal respiratoria penetran en la zona de los plexos cavernosos acompañados por los vasos sanguíneos profundos. Estos fascículos poseen predominantemente fibras amielínicas mayormente. Se distribuyen entre las zonas glandular y espacio subepitelial donde toman un curso paralelo al epitelio, desarrollando arborizaciones terminales. Todos acaban su recorrido como terminaciones libres que dan una débil reacción positiva a la acetilcolinesterasa (52).

**\* BASES ANATOMOFISIOLOGICAS DEL SISTEMA DE TRANSPORTE**

**MUCOCILIAR NASAL**

- A) Cilios
- B) Secreciones
- C) Mecanismos de aclaramiento y flujo  
de moco

**\* BASES ANATOMOPATOLOGICAS Y FISIOPATOLOGICAS DEL SISTEMA**

**DE TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL**

- A) Modificación de la función mucociliar  
nasal
- B) Patología ciliar
- C) Síndrome de inmotilidad ciliar y  
discinesia ciliar

## BASES ANATOMOFISIOLOGICAS DEL SISTEMA DE TRANSPORTE

### MUCOCILIAR NASAL

Los términos "*transporte mucociliar*" y "*aclaramiento mucociliar*" se suelen usar indistintamente, aunque para Adam Wanner (48) el término transporte mucociliar se reservaría para técnicas que miden el transporte de partículas en una parte anatómicamente definida de la vía aérea y el de aclaramiento mucociliar sería el término usado para describir la eliminación de partículas inhaladas e insufladas mediante aerosol. En términos de comportamiento real no experimental, esta distinción no es necesaria, ya que toda partícula que penetra en el árbol respiratorio lo hace por inhalación o insuflación, por lo que nosotros utilizaremos ambos términos indistintamente.

Tal como su nombre indica, el sistema de transporte mucociliar es subsidiario de la actividad ciliar y de las secreciones de la vía aérea. Ambas, los cilios y la capa de moco que los recubre son necesarios ineludiblemente para su funcionamiento. Algunos autores (56) comparan el aparato mucociliar a una cinta transportadora, siendo ésta la capa de moco, movilizada por un motor que son los cilios.

## A) CILIOS Y ACTIVIDAD CILIAR

Los cilios son proyecciones delgadas, largas y móviles -con motilidad intrínseca- que surgen de la superficie luminal de la célula. Tienen múltiples funciones en una amplia variedad de sistemas y aparatos: locomoción, transporte, ingestión de comida y reproducción (37), (57). Deben batir en un medio líquido o mueren. Varias condiciones físicas, químicas y farmacológicas aumentan o disminuyen su capacidad de aclaramiento. Por nuestros conocimientos actuales parece ser que en el hombre el aclaramiento se afecta más comúnmente por el carácter de las secreciones que por los cambios en la batida ciliar (28). En el hombre, además de en las células del epitelio respiratorio, los cilios funcionan en las trompas de Falopio y Eustaquio, endometrio y epéndimo. Las células sensoriales de la retina, del sistema audiovestibular y del epitelio olfatorio poseen cilios. (57).

Los cilios de la mucosa nasal humana tienen aproximadamente de 4 a 6  $\mu$  de longitud y 0.3  $\mu$  de diámetro. Cada célula posee aproximadamente entre 100 y 200 cilios (actualmente se cree que el número de cilios por célula

es cercano a 50) (31), (28). Los cilios de la tráquea tienen una longitud media de 6  $\mu$ . En los bronquios los cilios son progresivamente más cortos de generación en generación, siendo la longitud media en la sexta generación de 3.7  $\mu$ . En la tráquea el 53 % de las células son ciliadas, mientras que en la parte posterior de la nariz lo llegan a ser el 80 %. En la quinta generación bronquial sólo el 15 % de las células son ciliadas. La conclusión es que el más lento aclaramiento en los bronquios periféricos está relacionado con el menor número de cilios y su menor longitud. Esta más lenta velocidad de aclaramiento mucociliar en las vías bajas ha sido objetivada en los perros por T. Asmundson y K.H. Kilburn (58), quienes en estudios llevados a cabo in vitro hallan una velocidad máxima de transporte de 1.6 mm/min en los bronquios distales; 4.0 mm/min en los bronquios segmentarios; 8.3 mm/min en los bronquios lobares y 12.6 mm/min en la tráquea. Los cilios batan constantemente a una frecuencia media de 1000 batidas por minuto y mueven los materiales de la superficie a una velocidad muy variable, entre 3 y 25 mm/min (1). J. Rutland y cols. (27) a través de un método fotoeléctrico estudian la frecuencia de batida ciliar (CBF) a lo largo del tracto respiratorio, para investigar la existencia de un posible gradiente de actividad ciliar en el árbol traqueobronquial. Estos autores obtienen los siguientes resultados :

Nariz.....	14.0 ± 1.5 Hz
Tráquea.....	14.2 ± 1.3 Hz
Bronquios lobares.....	14.3 ± 1.5 Hz
Bronquios subsegmentarios.....	10.3 ± 1.0 Hz

La CBF nasal, traqueal y de bronquios lobares no muestra diferencias significativas ( $p > 0.005$ ), pero los bronquios subsegmentarios tienen la CBF mas baja ( $p < 0.001$ ).  
(27)

Pasaremos a continuación a exponer resumidamente los conocimientos actuales de morfología y fisiología ciliar.

a) Ciliogénesis (59) :

En el desarrollo de los cilios Sorokin (60) distingue los cilios primarios que tienen solo una existencia transitoria y los verdaderos cilios móviles que aparecen en el epitelio ciliado. Los verdaderos cilios son formados por múltiples kinetosomas o centriolos que se constituyen desde masas o material fibrogranular, localizado en el citoplasma apical. Este material se acumula en cerrada proximidad con el aparato de Golgi. Dentro del material fibrogranular se observan granulos osmiófilos aumentando de tamaño y formando densas estructuras esferoidales o deuteromas que organizan los centriolos. Así se forman los nuevos cuerpos basales que se alinean bajo la membrana plasmática apical. Cada uno de ellos

produce satélites desde sus lados, una raiz desde su base y un cilio desde su ápex, completándose así el proceso de ciliogénesis.

#### b) Estructura ciliar

La estructura ciliar consta de un axón, un cuerpo basal y una membrana ciliar. El axón es el tallo ciliar que se proyecta desde la superficie celular, rodeado por la membrana celular. El citoplasma está ocupado por las multiestructuras del axonema : microtúbulos, uniones de nexina, brazos radiales, brazos de dineína y capa central (56).

Los microtúbulos son la estructura más característica del axonema. Están ordenados en el típico patrón "9+2" : 9 dobletes periféricos y un par central. Los pares periféricos están constituidos por un microtúbulo A y otro B, que son ligeramente diferentes. Todos están compuestos por una proteína globular, la tubulina. Los microtúbulos terminan cerca del extremo del cilio, a menudo a varios niveles, por lo que la sección transversal a distintos niveles puede mostrar un patrón distinto de 9+2. El doblete periférico está conectado a los dos adyacentes por las uniones de nexina y a la vaina central que rodea los dos microtúbulos centrales por los brazos radiales. Los brazos de dineína (uno externo y otro

interno) consisten en una ATPasa, la DINEINA (de dyne = fuerza; in = proteina) que irradia desde cada microtúbulo A (37) (Figuras 5 y 6 ).

La parte del cilio situada por debajo de la superficie celular consiste, en los mamíferos, en un cuerpo basal, un pie basal y una raicilla. El axonema del tallo se continúa con algún cambio de forma en el cuerpo basal. Mientras los microtúbulos centrales y los brazos de dineina terminan cerca de la superficie celular, los dobletes periféricos continúan y son transformados en tripletes por adición de un microtúbulo C junto al microtúbulo B (figura 6). El eje del triplete se gira, con el microtúbulo A más cerca del centro. Esta estructura del cuerpo basal es idéntica a la del centriolo de la mitosis en el núcleo celular (41). En muchos tipos de células ciliadas es el centriolo quien emigra a la superficie celular, se replica y transforma en cuerpos ciliares y comienza la cilogénesis (37).

c) Mecanismos de motilidad ciliar :

Los cilios en los mamíferos baten entre 10 y 20 veces por segundo a la temperatura corporal. Es altamente característica la moción bifásica, que consiste en un movimiento rápido efector y un movimiento lento de recuperación, siendo la duración relativa de ambas fases de 1:3

Figura 5 : Esquema y microfotografía electrónica de un corte trans-  
versal de un cilio con todos sus componentes

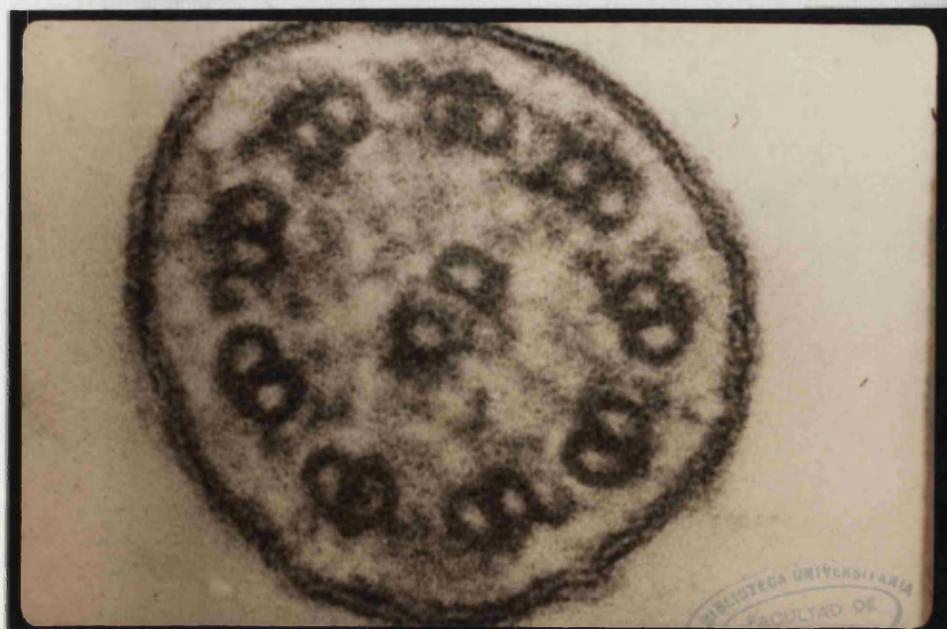
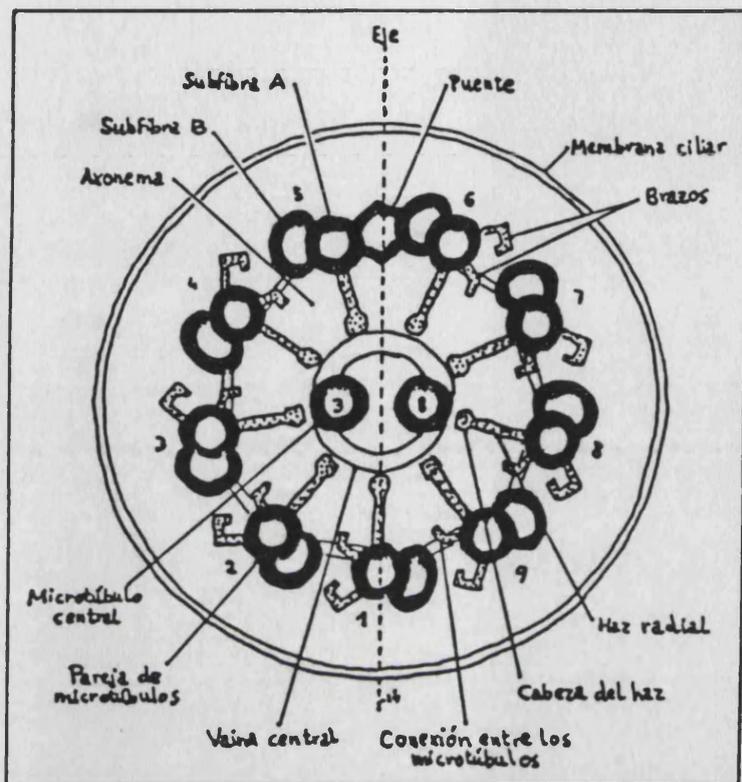
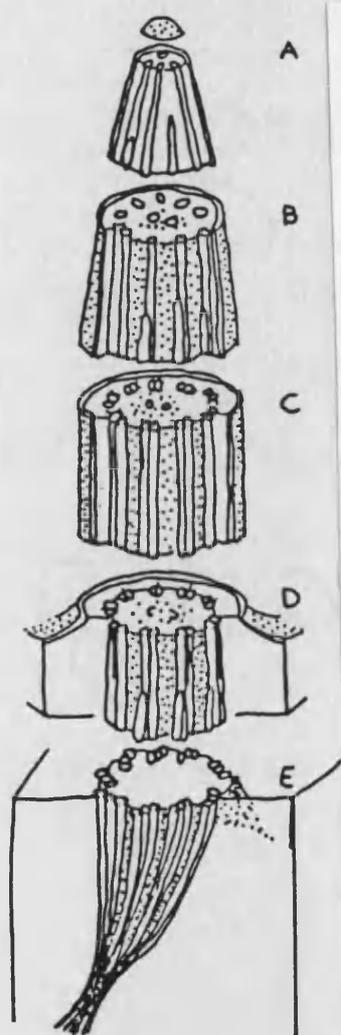


Figura 6 :Esquema y microfotografía electrónica de un corte longitudinal de un cilio



Durante el movimiento de recuperación el cilio torcido vuelve a la capa de fluido periciliar, mientras que el cilio extendido alcanza la capa de moco con su extremo durante el movimiento efectivo. Así, la capa de moco es propulsada en la dirección del movimiento efectivo (37). (Figura 7 )

Un cilio de la nariz humana mide aproximadamente  $5\mu$  de longitud y adopta un movimiento de  $90^\circ$  de cilio rígido durante el movimiento efectivo. Durante este movimiento la distancia recorrida por el extremo del cilio es  $1/2 \pi \times 5 \times 10^6$  cm. ó 0.8 cm por minuto, teniendo una frecuencia de 1000 batidas por minuto (37).

Un descubrimiento de Gibbon y Rouse (61) es de importancia fundamental para comprender cómo el cilio aislado bate. Extrajo una ATPasa llamada "dineína", de un peso molecular de 600.000 Daltons de los cilios de los protozoos y demostró la desaparición simultánea de los brazos de dineína. Cuando tomaron una solución de cilios sin brazos de dineína y añadieron dineína y magnesio, los brazos reaparecieron y los cilios volvían a moverse. En otras palabras, los brazos consisten en moléculas de dineína que son activadas por el magnesio. El ATP, producido por un gran número de mitocondrias cerca de la superficie celular, difunde dentro del tallo ciliar, donde la dineína de los brazos ejecuta el paso de ATP a ADP y ácido fosfórico, proceso activado por el Mg. Según Jafek

Figura 7 : Visión aproximada del movimiento de un cilio durante una batida

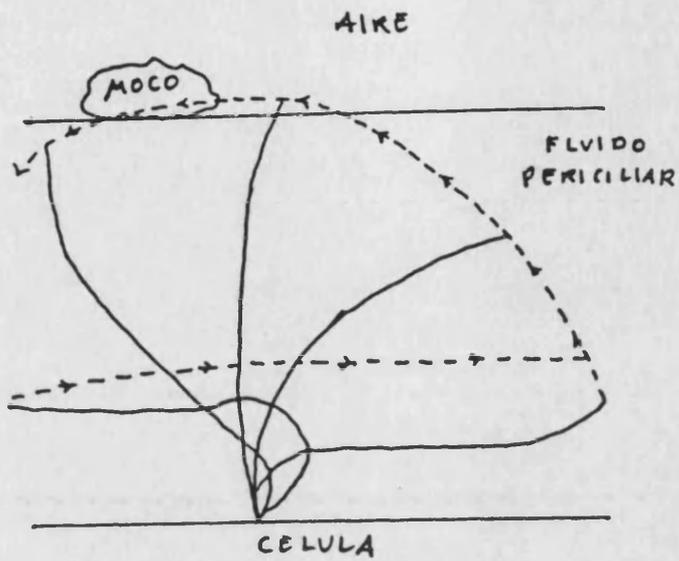
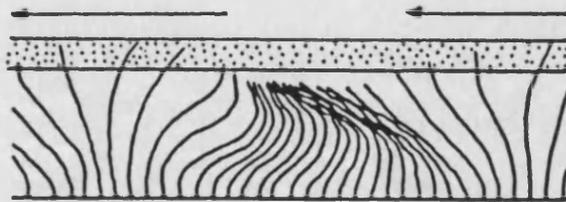


Figura 8 : Reproducción aproximada de una onda metacronal



La capa de moco es movida cuando, durante el movimiento efectivo, es alcanzada por los extremos de los cilios extendidos

(45) los cilios de la mucosa olfatoria son inmóviles porque carecen de brazos de dineína.

Actualmente se acepta que el movimiento ciliar no se produce por la contracción de los microtúbulos periféricos tal como se creía anteriormente, sino por un activo deslizamiento de los microtúbulos periféricos entre sí. Esto fue sugerido por Afzelius en 1959 (62), pero la primera evidencia experimental de que los microtúbulos se deslizan mientras los cilios se mueven fue dada por Satir en 1965 (37). Es la llamada teoría del microtúbulo deslizante. En cilios de células que fueron fijadas rápidamente en tetróxido de osmio, estando los cilios en el centro de una batida, observó con el microscopio electrónico de transmisión que los microtúbulos de los dobletes terminaban a distancias variables del extremo ciliar cuando el cilio estaba curvado, pero no cuando estaba recto.

Summers y Gibbons (63) trataron tallos de espermatozoides con detergente que destruye la membrana ciliar, y también con la enzima digestiva tripsina, que digiere los brazos radiales pero no los microtúbulos y los brazos de dineína. Cuando entonces añaden ATP, los axonemas se elongan, se hacen más delgados y finalmente se caen, ya que el ATP produce el deslizamiento de los microtúbulos. Este notable hallazgo sugiere un papel para los brazos radiales en transformar el deslizamiento de los microtúbulos en flexión de los cilios, al

actuar como una palanca de resistencia entre los microtúbulos. Todas las evidencias experimentales apuntan a los brazos de dineína como la fuente para el movimiento ciliar. Probablemente los brazos de dineína forman temporales puentes entre los dobletes de microtubulos adyacentes para producir deslizamiento, pero todavía no está claro cómo el movimiento característico de los cilio es efectuado.

Existen también datos indirectos que indican que el ATP es un elemento fundamental en la actividad ciliar. J. Nuutinen (64) estudia el efecto de una solución HR-6 conteniendo adenosina trifosfato a una concentración de 10 mgr/ml en pacientes con patología propia de síndrome de inmovilidad ciliar. La velocidad de transporte mucociliar nasal en estos pacientes, estudiada con un método radioisotópico, era de una media de 2.2 mm/min., y tras la aplicación de este compuesto en la nariz la velocidad media pasó a ser de 4.4 mm/min. Posteriores estudios de este autor (65), (66) confirman sus resultados.

d) Coordinación de la motilidad ciliar :

La finalidad de la batida ciliar en la vía aérea es el transporte de moco y del material sobre él depositado hacia la faringe donde es deglutido. La realización de este fin depende de (37) :

- cantidad y viscoelasticidad del moco y del fluido periciliar.
- número de células ciliadas
- frecuencia de batida ciliar
- coordinación de la batida ciliar dentro de una misma célula y entre las células adyacentes

Una palabra clave en la coordinación de la motilidad es el término "*METACRONAL*". Cuando la superficie de un área ciliada viva se ve al microscopio, se observan ondas que se parecen a campos de trigo batidos por el viento. Teóricamente una sección paralela a las ondas de la membrana mucosa mostraría a todos los cilios batiendo en la misma fase : "sincronía". En todas las otras secciones los cilios estarían en diferente fase pero en una forma muy organizada, en la que el siguiente cilio en la fila también está en la siguiente fase del ciclo de batida ("metacronía"). Se puede hablar de "sincronía", "ondas metacronales", "coordinación metacronal" o simplemente "metacronía" (Ver figura 8).

La metacronía está más desarrollada en los sistemas ciliares donde el agua es propelida que en un epitelio ciliado que transporta moco. La propagación de las ondas metacronales no necesita tener la misma dirección como el movimiento efectivo. Así, no está directamente relacionada

con el transporte mucociliar. Puede ser interpretado como un mecanismo preventivo de la colisión entre cilios en diferentes fases de movimiento. Tal negativa interferencia invariablemente detendría el transporte de moco. Parece que la coordinación metacronal está basada en impulsos mecánicos transferidos desde una célula a otra (37).

El control del movimiento ciliar varía según las especies. En el protozoo "Paramecium" la inversión de la batida ciliar es llevada a cabo por un mecanismo iónico. Los cilios en el paladar de rana son activados por irritación mecánica y también por estimulación de nervios motores que se supone actúan liberando acetilcolina. En los mamíferos, incluido el hombre, el control nervioso no es decisivo para la actividad o coordinación, ya que las ondas metacronales pueden ser vistas en membranas mucosas escindidas. Probablemente la inervación parasimpática influye ligeramente en la frecuencia de batida, al variar la cantidad y viscosidad del moco. Experimentos in vitro sugieren que cuando los cilios están vivos y tienen suficiente aporte energético, todos baten (37).

#### B) SECRECIONES DE LA VIA AEREA

Las secreciones son esenciales para el aclaramiento y su misma naturaleza tiene probablemente un

prfundo efecto sobre el transporte. Los cilios morirán si no baten en un medio líquido.

a) Fuentes de la secreción :

En la región vestibular se encuentran las glándulas nasales anteriores, que depositan su secreción a través de largos ductos. Sus acinis son serosos y depositan mucoproteínas ácidas o neutras y sustancias como la IgA y proteínas. Las otras regiones de la nariz contienen glándulas submucosas y células epiteliales secretorias o células caliciformes. En la región olfatoria se encuentran las glándulas de Bowman. Las glándulas submucosas son serosas o seromucosas. Los senos paranasales también contienen glándulas submucosas y células caliciformes (67).

Existen pocos estudios referentes al control de la secreción nasal pero, en general, se acepta el mismo mecanismo regulador que para las vías aéreas inferiores (67). Sin embargo la alta vascularización de la nariz hace que los fenómenos trasudativos sean aquí mucho más importantes. La estimulación parasimpática promueve la secreción, así como los agonistas colinérgicos. La estimulación del simpático provoca aumento de la secreción, así como la inyección del  $\alpha$ -agonista fenilefrina y los  $\beta_2$  agonistas. Se sabe que existe también un control reflejo de la secreción aunque es poco conocido. Otros mediadores aumentan la secreción nasal, tales como la

histamina, serotonina, kalidina, bradiquinina y sustancia P. La inhalación de gases irritantes y aerosoles promueven poderosamente la secreción nasal (67).

b) Composición y estructura de las secreciones :

La composición de las secreciones nasales es la siguiente (68):

1.-95% agua

2.-2% elementos minerales : son electrolitos

(Na, Ca, K, Cl) que aseguran un pH entre

7.42 y 7.57 y hacen el moco ligeramen-

te hipertónico en relación con el plasma,

con altas concentraciones de Cl y Na.

3.-3% componentes orgánicos :

3.1.- Mucinas : Son glicoproteínas de alto peso molecular compuestas por un esqueleto de tres largas cadenas polipeptídicas ricas en treonina y serina, sobre las cuales se fijan cadenas cortas glicánicas dando así el aspecto de "cepillo" a estas mucinas. Según la riqueza de estas cadenas glicánicas en fucosa, ácido siálico y en grupos sulfato se distinguen :

.Mucinas neutras : las fucomucinas ricas en fucosa

.Mucinas ácidas : las sialomucinas y las sulfomucinas

### 3.2.- Proteínas :

3.2.1.-De origen sérico,provenientes de una trasudación capilar,como la seroalbúmina,cuya tasa se eleva en todos los procesos inflamatorios;las inmunoglobulinas (A-G-M-E);la  $\alpha 2$  macroglobulina.

3.2.2.De origen secretorio,como la IgA secretoria,que constituye el 80% de las inmunoglobulinas contenidas en el moco;proteínas de actividad enzimática (lisozima,transferrina);inhibidores de las proteasas de origen bacteriano ( $\alpha 1$  antitripsina y  $\alpha 1$  antitripsina).

3.3.-Otros componentes tales como los lípidos y los ácidos nucleicos están poco estudiados

La mucina deriva del mucinógeno elaborado sobre todo a nivel de las glándulas mucosas pero también en las células caliciformes.Las otras proteínas resultan de una secreción local o de una trasudación plasmática.Su hidratación procede de las glándulas serosas por secreción,de las células epiteliales por trasudación,pero también de la condensación del vapor de agua del aire espirado y de una trasudación capilar directa a la superficie de la mucosa a partir de los capilares que atraviesan la basal y se insinúan entre las células epiteliales (68).

El moco es un edificio complejo formado por el entrecruzamiento de fibrillas que constituyen su armadura y le confieren cohesión y rigidez gracias a uniones de diversas energías y de diversas naturalezas y que constituirán los puntos de acción de los mucolíticos (68):

- uniones iónicas (fuerzas electrostáticas)
- uniones de tipo "puentes de hidrógeno", de baja energía
- uniones covalentes : peptídicas y sobre todo disulfuros muy estables
- uniones de tipo "Van der Waals", en relación con los grupos hidrófobos de las moléculas

c) Reología de las secreciones :

Las propiedades físicas del moco más frecuentemente estudiadas son su viscosidad y elasticidad. El moco es un material viscoelástico (67), pero al lado de sus propiedades de viscosidad y elasticidad posee igualmente propiedades de filancia por su capacidad de formar filamentos más o menos largos antes de romperse, y de adherencia, poco estudiada hasta el presente (68).

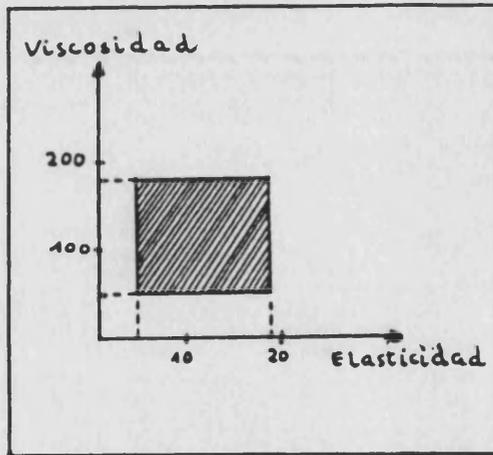
Las propiedades reológicas dependen de la composición del moco, sin que en el momento presente esté del todo elucidado, como ocurre en el caso del soporte bioquímico

de la filancia. El grado de viscoelasticidad del moco está esencialmente en relación con la concentración en mucinas y de IgA secretoria, y más específicamente es proporcional a la relación sulfomucina/sialomucina (68). En este punto es interesante destacar que la IgA se secreta en la nariz según un ritmo circadiano que es paralelo al del cortisol e independiente de este último (69), por tanto puede influir en las propiedades reológicas del moco y en el transporte mucociliar. Se desconoce si existen ritmos en la secreción de los otros componentes del moco.

Estudios efectuados en animales in vivo e in vitro (70) han permitido determinar el perfil reológico óptimo para el transporte mucociliar. Se constata que la zona reológica mejor adaptada se sitúa entre 50 y 180 "Poises" de viscosidad y entre 4 y 14 unidades de elasticidad (Figura 9)

Según A.M. Giordano y cols. (71), cuando el módulo elástico se incrementa, el aclaramiento decrece, de forma que el aclaramiento mucociliar se reduce a la mitad cuando el módulo elástico del moco se incrementa diez veces. La velocidad de transporte del tapiz mucoso es proporcional a la filancia del moco. Si esta última está elevada, el transporte se efectuará normalmente, incluso si la viscoelasticidad es baja. (68).

Figura 9 : Zona reológica óptima del moco (Tomada de P.Buffe y cols.(68))



Es obvio que hay un requerimiento reológico para el transporte mucociliar, pero ¿ estas propiedades reológicas requeridas son específicas de las glicoproteínas responsables de la estructura del moco o pueden ser obtenidas desde diferentes estructuras químicas?. M. King y cols. (72) se plantean este problema y plantean el transporte en paladar de rana tras eliminar su moco natural y sustituirlo por otras mucinas de distinto origen y por materiales no mucinosos, observando que el transporte no solo se conserva si existen mucinas distintas a la propia del epitelio sino con materiales no mucinosos y de distinta naturaleza, concluyendo que no existe especificidad química en las secreciones necesaria para que el transporte mucociliar permanezca.

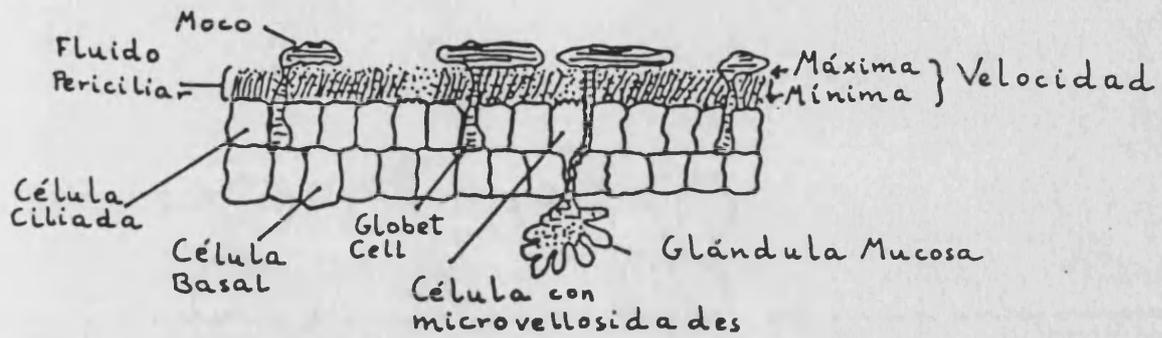
Los cilios no pueden transportar ningún material en ausencia de moco o un equivalente. El moco o su equivalente es esencial para la eliminación de los materiales depositados en la nariz a través del transporte mucociliar y su papel es altamente específico, ya que en ausencia del moco suficiente el sistema falla y con la adición de moco o un equivalente se restaura la normal función de aclaramiento. Aunque la motilidad ciliar persiste largo tiempo tras la muerte del organismo y en circunstancias muy adversas, el transporte por el sistema se hace irregular y se detiene tras un tiempo más o menos largo mientras los cilios siguen batiendo. Si sobre un paladar de rana in vitro experimentamos el transporte de

sustancias, cuando el moco ha sido eliminado completamente cesa el transporte, pero si vamos añadiendo el mismo moco eliminado u otro de distinto origen, el transporte persiste largo tiempo (26). Además de esta directa implicación del moco en el transporte mucociliar, en la mucosa nasal cumple otras funciones : atrapamiento de las sustancias inhaladas; protección del epitelio frente a las bajas temperaturas y la baja humedad; reacción química con gases inhalados y aerosoles; reacción con los virus atrapados : las glicoproteínas contienen ácido siálico que atrapa a las hemaglutininas de los virus influenzae A y B (67).

d) Disposición de la capa de moco :

La literatura más antigua indicaba que estas secreciones eran un material homogéneo (28). Los trabajos más recientes han demostrado su naturaleza heterogénea, que se constituye en dos capas distintas y que el moco de por sí es discontinuo (28). En 1934 Lucas y Douglas (73) dedujeron que debían existir dos capas distintas de secreciones : una lámina superficial y viscosa de moco o capa de gel y una capa subyacente de líquido periciliar seroso o capa de sol (figura 10). Aunque faltan evidencias seguras de la existencia de estas dos capas separadas, el sistema de limpieza mucociliar resulta difícil de explicar sin suponer su existencia.

Figura 10 : Diagrama que muestra la hipotética disposición de los fluidos periciliares



La velocidad de progresión de la secreción disminuye conforme se desciende hacia el fluido periciliar, de forma que cerca de la superficie celular el fluido sólo se mueve hacia adelante y atrás sin avanzar

La capa superficial o capa de gel actúa como una banda transportadora que se mueve a lo largo de los extremos de los cilios. Esta capa atrapa las partículas inhaladas y resulta tan adherente que estas partículas quedan adheridas en ella con un mínimo contacto. Es resbaladiza y tiende a formar una capa continua, aunque su continuidad o discontinuidad es discutida. Está bastante claro que en el árbol traqueobronquial no puede haber una capa continua, ya que en los bronquios más periféricos no existen células caliciformes ni glándulas submucosas. En la nariz, donde sí existen estas dos estructuras, es posible que la continuidad se de. La capa mucosa superficial es tan delgada que permanece invisible en la nariz normal, y es sintetizada por las glándulas mucosas y las células caliciformes (1), (28).

Los cilios están rodeados por una capa de líquido periciliar más fluido o capa de sol que permite la movilidad ciliar. El origen de esta capa es todavía debatido. Puede originarse tanto de las células serosas de las glándulas submucosas como del líquido hístico transferido a través del epitelio superficial, si bien, recientes trabajos confieren gran importancia a la existencia de un proceso activo de transporte desde el epitelio a través de una "bomba del cloro" (28). El espesor de esta capa se aproxima a la longitud de los cilios (4-6  $\mu$ ) y se mantiene dentro de unos límites estrechos merced a la formación de la capa de gel. Su grosor está también

regulado por la absorción de agua a través de las microvellosidades de las células epiteliales (28).

### C) MECANISMOS DE ACLARAMIENTO Y FLUJO DE MOCO

No dependemos totalmente del sistema mucociliar para el aclaramiento de materiales extraños del tracto respiratorio excepto en la pequeña vía aérea del pulmón. Incluso aquí, los macrófagos alveolares son capaces de sustituir en parte una función ciliar inadecuada. La tos, la fuerte inspiración y espiración nasal, el estornudo y la limpieza mecánica de la parte más anterior de la nariz pueden sustituir parcialmente al mecanismo mucociliar (28).

En circunstancias normales dependemos del sistema mucociliar para aclarar el árbol traqueobronquial y la nariz de sus secreciones y partículas depositadas. La eficiencia de este sistema depende de una adecuada y coordinada batida ciliar y de la naturaleza de los fluidos que cubren su superficie. Estos dos componentes en conjunto y por separado pueden ser influenciados por una variedad de agentes farmacológicos y por el medio ambiente (28).

El transporte mucociliar se lleva a cabo siempre en la misma dirección dentro de una cierta área del tracto

respiratorio. En la parte más anterior de la nariz la corriente se dirige hacia delante donde los materiales son accesibles a la limpieza manual. Un poco por atrás, la secreción es movida hacia los meatos, áreas protegidas donde los cilios son regulares y están bien preservados (figura 11). Desde otras partes de las paredes laterales y desde el tabique, el flujo de moco está dirigido ligeramente hacia abajo y atrás, en dirección a la faringe donde es deglutido de forma habitualmente desapercibida. Del mismo modo, el flujo del árbol traqueobronquial, que es transportado de forma continua hacia la faringe, finalmente es deglutido. En los senos paranasales el flujo de moco se encuentra siempre dirigido hacia el ostium de desembocadura en la fosa nasal (1), (28). (Figura 12).

Casi todos los estudios de aclaramiento mucociliar del tracto respiratorio encuentran una gran variación entre distintas partes del mismo, entre diferentes sujetos, incluso de la misma especie y, en menor grado, en el mismo sujeto dependiendo de las circunstancias. Aunque la frecuencia de batida ciliar varía ampliamente, si esta frecuencia no varía severamente las variaciones en el aclaramiento no parece que sean debidas a este hecho, sino que la diferente naturaleza de las secreciones es la que influye (28).

Muchos trabajos han demostrado que este sistema es relativamente independiente de la gravedad y del peso que debe ser movido, aunque dentro de unos límites. Sadé y cols. (26)

Figura 11 : Patrón del transporte mucociliar en la nariz humana y en los distintos puntos de la misma

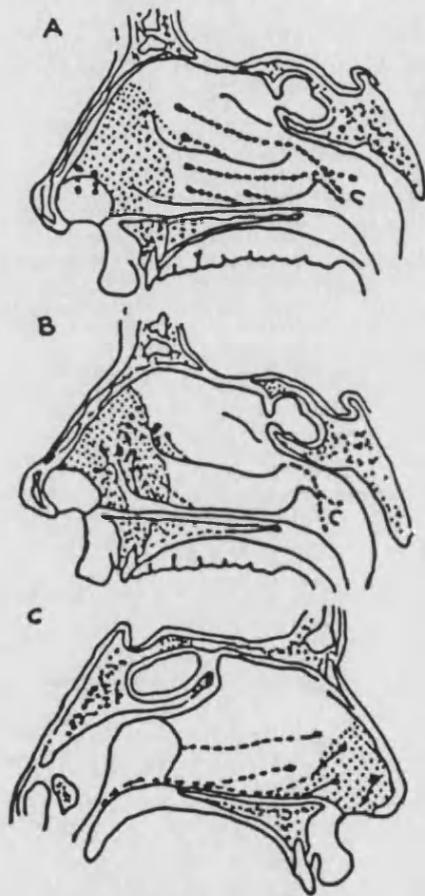
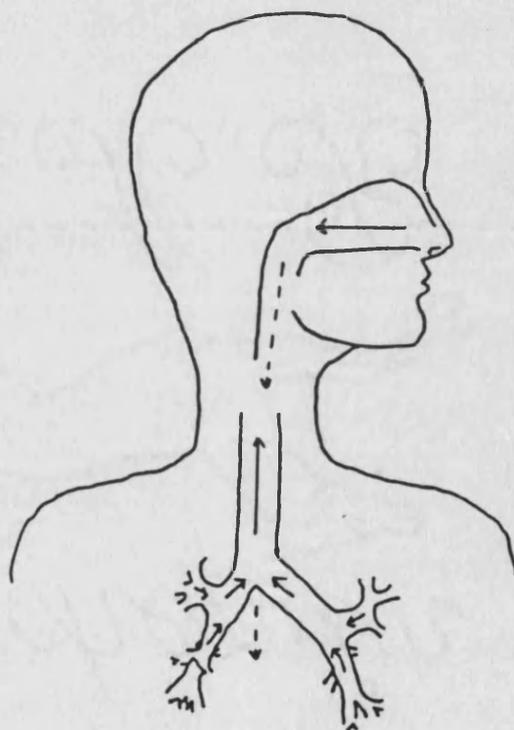


Figura 12 : Diagrama que muestra la dirección general del aclaramiento mucociliar del tracto respiratorio hacia la hipofaringe



encuentran que partículas diversas son transportadas a la misma velocidad, incluso aunque su peso varíe entre  $10^{-7}$  y  $10^{-1}$  gramos. Este estudio también encuentra que el transporte no se produce cuando las partículas son colocadas sobre la superficie cuando los cilios baten pero el moco ha sido eliminado. Otros autores han investigado la capacidad para el arrastre de peso del epitelio ciliado (48) y observan que la fuerza de arrastre es muy considerable, de forma que un peso de 20 mgrs. por milímetro cuadrado no reduce la velocidad de transporte, y con pesos más ligeros el transporte no se acelera.

La batida ciliar produce una corriente en la capa superficial que se moverá constantemente en la dirección de la batida (28). Por ello, para que las partículas sean aclaradas es necesario que se "enganchen" o "enreden" en la superficie del moco. Recientes estudios sugieren que este fenómeno ocurre gracias a que los extremos de los cilios completamente extendidos sobrepasan justamente por encima del fluido periciliar y así empujan la capa superficial de moco. Así pues, el espesor de la capa de fluido periciliar es un factor clave en el transporte : si su espesor es excesivo los cilios no contactarán con la capa de gel y si su espesor es demasiado escaso los cilios se enclavarán en el espeso moco superficial y el transporte tampoco será efectivo (28). Por lo tanto, el control de la profundidad del fluido periciliar tiene una

enorme importancia para el correcto funcionamiento de este sistema y podría ser la explicación de la existencia de "aclaradores lentos" y "aclaradores rápidos" entre sujetos normales.

La función mucociliar continúa durante horas en fragmentos de mucosa "in vitro" si no se produce una desecación del sistema. Experimentos en pulmones trasplantados demuestran que la denervación pulmonar y la sección bronquial reducen el aclaramiento, pero alrededor de unos cinco días después la función se ha restaurado (74). En los pulmones trasplantados la normalización completa del aclaramiento acontece después de unos 90 días (75).

Según Mygind (1) la velocidad media del flujo del moco de la nariz normal es de aproximadamente 5 mm/min, oscilando entre 0 y más de 20 mm/min. La velocidad es menor conforme penetramos en el árbol traqueobronquial, estimándose en 0.5 mm/min en los bronquios inferiores, 1 mm/min en los bronquios superiores y semejante a la nariz en la tráquea.

**BASES ANATOMOPATOLOGICAS Y FISIOPATOLOGICAS DEL  
SISTEMA DE TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL**

**A) MODIFICACION DE LA FUNCION MUCOCILIAR NASAL**

Para el gran estudio del transporte mucociliar nasal D.F. Proctor (76), el 20% de sujetos sanos exhiben un aclaramiento muy lento, y para ello no encuentra una explicación precisa, aunque postula que este aclaramiento lento refleja una injuria de la mucosa nasal sufrida como resultado de infecciones virales y otras agresiones ambientales durante la infancia. En este punto debemos mencionar la gran importancia de la capa de sol como posible causa de este lento aclaramiento.

Dos trabajos de Camner y cols. (77) sugieren que existe una determinación genética del aclaramiento mucociliar traqueobronquial en humanos, ya que encuentran aclaramientos muy similares en gemelos homocigotos, menos congruentes en gemelos heterocigotos y todavía más distintos entre sujetos normales no fumadores y no familiares.

También el envejecimiento influye en el transporte mucociliar (48). La velocidad media de transporte mucociliar traqueal en adultos entre 56 y 70 años es de 5.7 mm/min., significativamente menor que en sujetos jóvenes, donde es de 9.7 mm/min. (48).

La función mucociliar depende de la temperatura y la humedad. La actividad ciliar aumenta con la temperatura, siendo máxima a 36-40 ° C (78). Temperaturas superiores ya no aumentan más la actividad, pero reducen la viabilidad de los cilios (79). Sin embargo, estudios realizados in vivo y en variadas condiciones de temperatura y humedad no encuentran influencia de las mismas en la velocidad de aclaramiento mucociliar nasal (80), debido a la notable eficacia de la nariz como sistema humectante. No ha de suponerse, a raíz de estos resultados obtenidos bajo condiciones controladas, que la humedad del aire inhalado carezca siempre de importancia. Es posible que la inhalación de aire muy seco durante un período muy prolongado sea nocivo, especialmente en aquellos individuos afectados de anomalías nasales anatómicas y funcionales. Tampoco son válidos estos resultados para pacientes con patología de las vías aéreas (1).

La deshidratación sistémica, suficiente, se ha demostrado como eficaz freno del aclaramiento (en el

laboratorio), incluso cuando los cilios continúan batiendo, lo cual se debe atribuir al espesamiento de las secreciones (81).

La presencia de un exceso de moco aumenta la carga que deben transportar los cilios y hace a la vez el movimiento difícil a causa de la excesiva viscosidad. En la fibrosis quística y en el asma bronquial la secreción puede ser tan viscosa y pegajosa que el sistema de transporte mucociliar tenga que ayudarse con la tos y la fisioterapia (81).

Los medicamentos, tanto de aplicación local como general, pueden afectar el transporte mucociliar. Los vasoconstrictores y anestésicos de aplicación tópica, los estimulantes e inhibidores del sistema nervioso simpático y parasimpático, ciertos diuréticos e incluso los neuropéptidos han demostrado influir, positiva o negativamente sobre el sistema de transporte mucociliar (82, 82, 84, 85, 86, 87, 88).

Estímulos mecánicos pueden también influir sobre el transporte mucociliar. Las ondas sonoras de alta frecuencia aceleran considerablemente el transporte mucociliar, posiblemente por cambios positivos en la viscoelasticidad del moco (89). La pura estimulación mecánica provoca la aceleración del flujo mucociliar (90).

La polución ambiental actúa sobre el transporte mucociliar a través de distintos componentes. Esto es especialmente cierto en lo que se refiere al anhídrido sulfúrico. La inhalación de este gas hace crecer la capa de gel

e inhibe la función de transporte (1). También trastornan el flujo de moco la exposición al formaldehído, ozono, cloro, concentraciones elevadas de anhídrido carbónico y concentraciones muy altas de oxígeno (1). La exposición ocupacional durante años al polvo de madera dura trastorna la función ciliar, provoca el desarrollo de una metaplasia escamosa y aumenta la frecuencia de carcinoma nasal y de senos etmoidales (1).

En situaciones patológicas, como es el caso de la infección de la mucosa nasal (causa más frecuente de trastorno de la función mucociliar) (1) y del síndrome de inmovilidad ciliar en general, el transporte se altera profundamente.

## B) PATOLOGIA CILIAR

El cilio es un complejo motor y el defecto de algunos de sus muchos componentes esenciales hará que este motor falle o que su función no sea perfecta. En la última década se han descubierto múltiples anormalidades ciliares asociadas a enfermedades sistémicas. Las observaciones iniciales hacían referencia a defectos asociados con trastornos genéticos. Más recientemente se han encontrado

cambios en la estructura ciliar en patologías adquiridas e incluso en sujetos normales.

Según F.S.Herzon (91) la actividad ciliar normal no puede ser evaluada por el mero recuento de la frecuencia de batida ciliar, ya que para que la función ciliar sea normal debe cumplir los siguientes criterios :

- 1.-Dirección adecuada de la batida ciliar
- 2.-Sincronización universal dentro de un campo determinado
- 3.-Movimiento de impulso y recuperación dentro del mismo plano.
- 4.-Ausencia de inmotilidad

Este autor reúne las anormalidades de la estructura ciliar de la siguiente forma :

a) Enfermedades genéticas

a.1.-Defecto de los brazos de dineína.-La ausencia de los brazos de dineína se observa en pacientes con síndrome de Kartagener. Están ausentes o incompletos en el microtúbulo A de cada uno de los nueve dobletes periféricos.

a.2.-Defecto de los brazos radiales

a.3.-Transposición tubular.-Los dobletes periféricos han emigrado hasta el centro del cilio.

b) Patología adquirida

La evaluación de pacientes con sinusitis crónica, poliposis nasal, rinopatía medicamentosa, rinopatía alérgica y fibrosis quística ha demostrado varias clases de anomalías ciliares.

b.1.-Anomalías de los microtúbulos.-Cualquier tipo de variación del patrón microtubular básico 9+2. Se ha observado : 9+3, 9+1, 10+0, 9+4, etc. También se han comunicado defectos en los brazos radiales.

b.2.-Anormalidades de la membrana.-Múltiples cambios en la membrana ciliar pueden encontrarse, incluyendo megacilios, fusión de cilios, "bulging" cilios y extensiones de la membrana ciliar que contienen rudimentos ciliares con algún microtúbulo.

b.3.-Inclusiones intraciliares.-Partículas electrodenasas se localizan ocasionalmente en el interior de la membrana ciliar y parecen ser inclusiones cálcicas.

b.4.-Desorientación.-Los cilios se mueven a través de

un eje de orientación definida por el doblete central.

Las variaciones de más de 25 grados del eje central entre amplios grupos de cilios son consideradas anormales.

Se sabe también (28) que el 5% de los cilios son estructuralmente aberrantes en los niños normales. Cuando el número de cilios aberrantes es mayor del 5% es posible que exista una mayor susceptibilidad a la enfermedad respiratoria crónica.

Pero no son éstas las únicas alteraciones de la estructura ciliar. Existen otras descritas y creemos que se van a seguir describiendo otras a medida que se vaya investigando. B. Bertrand y A. Degan (92) aportan tres casos de niños con infecciones respiratorias de repetición, con un aclaramiento mucociliar nasal lento. En el estudio con microscopio electrónico de superficie observan unos cilios que en la proximidad del extremo distal a la célula poseen un pliegue o encorvadura que les da la apariencia de un palo de hockey, por lo que denominan a esta anomalía "cilios en palo de hockey" o "hockey-stick cilia", siendo su constitución intrínseca normal. La pregunta que surge es si esta alteración es congénita o adquirida. Esta pregunta en este momento no se puede contestar, a pesar de que estos mismos autores (93) en un intento de clasificar las alteraciones ciliares la sitúan

entre las anomalías estructurales innatas, junto con los axonemas incompletos, los pares centrales desorientados y los cilios compuestos o axonemas múltiples.

B.A. Afzelius (94) aporta una nueva anomalía ciliar como causa de lento aclaramiento mucociliar. Se trata de cilios con una sección transversal normal pero que tienen el doble de la longitud (12  $\mu$ ). Los pacientes portadores de esta anomalía poseen las características del síndrome de inmovilidad ciliar, esto es, rinitis crónica, bronquitis, sinusitis, pólipos nasales y disminución del aclaramiento mucociliar, aunque no presentan situs inversus.

La patología ciliar adquirida se presenta en casi todas las enfermedades nasales. No conocemos el mecanismo de producción de todas las anomalías ciliares, pero sí sabemos de ciertos mecanismos que lesionan los cilios, entre otros los siguientes (93) :

1-Lesiones por compresión : Se producen en la rinitis hipertrófica y en la alérgica, cuando el epitelio ciliado choca entre sí al contactar en algún momento las paredes medial y lateral de las fosas nasales. Los cilios aparecen aplastados, desordenados y, en algunos puntos, han desaparecido completamente.

2-Lesiones por infección : Se produce una exfoliación acelerada de las células epiteliales de superficie. Persisten células ciliadas aisladas, pero la mayoría de los emplazamientos celulares están vacíos, pudiéndose examinar la membrana basal. Hay que diferenciar las infecciones víricas de las bacterianas. El epitelio en sí y el transporte mucociliar se alteran mucho más en las infecciones víricas que en las bacterianas (95). En estudios experimentales con rinovirus la función mucociliar esta alterada de dos a tres días tras la inoculación vírica y la función normal no se restablece hasta dos o tres semanas más tarde (96).

3-Metaplasia : El epitelio aparece constituido fundamentalmente por células con microvellosidades. La metaplasia del epitelio de superficie es el resultado de infecciones repetidas así como a nivel nasal, de una permeabilidad aérea anormal.

### C) SINDROME DE INMOTILIDAD CILIAR Y DISCINESIA CILIAR

El examen de un hombre estéril en 1974 inició una serie de estudios que han permitido comprender la importancia de la función ciliar en las vías aéreas (97). El paciente en cuestión tenía espermatozoides inmóviles que carecían de brazos de dineína; como también mostraba dextrocardia fue

asumido que un defecto similar era la causa probable de los síntomas del síndrome de Kartagener, que durante cincuenta años había sido el término descriptivo para la tríada consistente en rinosinusitis crónica, bronquitis crónica con bronquiectasias y situs inversus (98).

En 1977 Rune Eliasson y cols (99). estudiaron a siete pacientes con infecciones crónicas de la vía aérea y esterilidad en los varones por tener espermatozoides inmóviles. En todos ellos había una ausencia de transporte mucociliar en la vía aérea inferior (el transporte mucociliar se estudió determinando el tiempo de eliminación de un aerosol consistente en partículas de teflon de 6  $\mu$  de diámetro marcadas con Tc99m) pero sólo cuatro de ellos tenían situs inversus, y en el estudio ultraestructural de los cilios no todos carecían de los brazos de dineína, sino que en algunos casos los brazos existían y presentaban otras alteraciones de la arquitectura ciliar. Ante estos resultados proponen el término de SINDROME DE INMOTILIDAD CILIAR para todas las alteraciones congénitas ciliares que resultaban en un mal funcionamiento ciliar con defecto de transporte, dentro del cual estaría incluido el síndrome de Kartagener. Desde entonces se sabe que este síndrome es heterogéneo, con diferentes defectos ciliares posibles. El axonema es una estructura compleja y la anormalidad de sus distintos componentes afectará su normal funcionamiento. También se ha visto que el

"situs inversus" total ocurre en el 50 % de los casos de síndrome de inmovilidad ciliar (57).

La palabra "síndrome" significa que un número de síntomas y signos se presentan juntos. En el caso del síndrome de inmovilidad ciliar los síntomas pueden ser rinitis crónica, sinusitis, otitis, infecciones crónicas o recurrentes de la vía aérea, bronquitis, bronquiectasias, esterilidad masculina, anomalías corneales, cefaleas e hiposmia. El situs inversus es bastante común. Para comprender que todos estos síntomas aparecen juntos debemos conocer que el cuerpo humano posee epitelio ciliado en la cavidad nasal, senos paranasales, oído medio, tracto respiratorio, oviductos y epéndimo. El interior de la córnea es monociliado, esto es, cada célula posee un solo cilio. Se ha sugerido que el situs inversus es también causado por defectos ciliares : los cilios embrionarios supuestamente producen en el embrión normal la torsión que traslada el corazón a la izquierda, pero cuando no existe actividad ciliar sólo la suerte determinará si el embrión dará la torsión hacia la izquierda (hacia situs inversus) o hacia la derecha (57). Síntomas que previamente habían sido considerados como fundamentales del síndrome de Kartagener, como el déficit de IgA, actualmente se sabe que no se asocian con él, mientras que otros síntomas no reconocidos previamente como propios del síndrome se sabe ahora que forman

parte del Kartagener, como la esterilidad masculina y las malformaciones corneales (57).

La denominación de síndrome de inmotilidad ciliar se ha criticado mucho ya que existen personas afectas que exhiben algún movimiento ciliar aunque incoordinado y errático. En efecto, N. Mygind y cols. (37) estudiando pacientes afectos de este síndrome a través del análisis de la motilidad de los cilios con el microscopio de contraste de fases encuentran que un considerable número de células poseen, de hecho, cilios móviles, aunque la motilidad parece anormal. Desarrollan un método de estudio de células individuales para analizar su motilidad ciliar con la técnica ya descrita de la microfotografía. Así averiguan no solo la frecuencia de batida ciliar, sino también la sincronía o asincronía de sus movimientos. Estudian una serie de pacientes con situs inversus y por tanto que sufren síndrome de Kartagener, y otra serie sin situs inversus, todos ellos teniendo la misma sintomatología. En los pacientes con síndrome de Kartagener un muy reducido número de células mostraban algún tipo de motilidad ciliar. Algunos pacientes, con o sin situs inversus, poseían un número normal de células con cilios móviles. Analizando todos los pacientes en conjunto, la asincronía era mucho más frecuente que la inmotilidad, y era común en todos los pacientes sin situs inversus. Tanto la asincronía como la inmotilidad se incrementaban si el estudio

se practicaba en el momento de una infección de la vía aérea. La falta de los brazos de dineina fue el principal defecto descrito, pero también la desorientación de los microtúbulos centrales, cilios compuestos y defecto de los brazos radiales con disposición anómala de los túbulos periféricos. De todo ello concluyen la hipótesis que la falta de los brazos de dineina causa inmotilidad y una anormal disposición de los microtúbulos causa asincronía de la batida ciliar.

Para denominar a este grupo de cilios patológicos que no son inmóviles pero que tienen movimientos incoordinados, algunos autores proponen el término DISCINESIA CILIAR (100). Estos autores hacen una clasificación de la inmotilidad y la discinesia ciliar basada en los hallazgos de la microscopía electrónica y no en la expresión clínica :

- Tipo I.-Ausencia total o parcial de los brazos de dineina
- Tipo II.-Ausencia de brazos radiales
- Tipo III.-Transposición de los microtúbulos

Estos autores tampoco especifican qué alteración estructural dará incoordinación o inmotilidad ciliar. De cualquier modo, pensemos que, en el momento actual, los

términos "inmotilidad ciliar" y "discinesia ciliar" los debemos considerar como sinónimos.

Algunas de las alteraciones ciliares descritas, como la mala disposición de los microtúbulos y la desorientación de los mismos, pueden ser debidas a un defecto intrínseco de la arquitectura ciliar. Jennifer M. Sturgess y cols (101). describieron en 1979 el defecto de los brazos radiales de los cilios como una posible causa de inmotilidad ciliar y observaron que en estos casos los túbulos centrales eran excéntricos en el interior del axonema, así como que los microtúbulos periféricos estaban parcial o totalmente desplazados a la región central, sugiriendo que ello se debe a que la carencia de brazos radiales permite este desplazamiento al fallar su medio de anclaje normal. El desplazamiento de los microtúbulos es más evidente hacia el extremo ciliar que hacia la base y es más frecuente observarlo en los dobletes periféricos opuestos a los túbulos centrales.

Además del síndrome de Kartagener, otros síndromes con nombre propio se agrupan actualmente dentro del síndrome de inmotilidad ciliar (102). El síndrome de Mounier Kunh, que comprende la triada de sinusitis, bronquitis y tapones ceruminosos epidermoides y una parte de los síndromes de Garderes, caracterizados por sinusitis crónica, bronquiectasias y bronquitis crónica.

Existen varias razones para creer que el síndrome de inmotilidad ciliar es un trastorno genético (57) :

1.-El síndrome es frecuentemente encontrado entre parientes consanguíneos .

2.-Dentro de una familia hay afectados y no afectados, pero no formas intermedias

3.-El síndrome es particularmente común en regiones donde la endogamia es alta.

4.-El distress respiratorio aparece en una época precoz de la vida y puede ser diagnosticado en recién nacidos.

El síndrome de inmotilidad ciliar debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de niños con infección crónica de la vía aérea (103). Desde la más tierna infancia el niño tiene rinoresaca diariamente, es como si el niño "hubiese nacido resfriado". La rinoscopia, tras treinta minutos sin sonarse, muestra acumulación de moco o mocopos que tras su análisis revela un gran número de neutrófilos. La incidencia de resfriado común y de otitis media aguda supurada aparentemente no está incrementada. Pero una larga historia de otitis media secretoria es casi obligada, ya que este síndrome es considerado como una de las causas de otitis media secretoria persistente (104). Los síntomas de sinusitis aguda son muy

frecuentes y las radiografías de senos muestran, como norma, cambios hipertróficos en la mucosa de los senos maxilares y etmoidales, mientras que los senos frontales frecuentemente están ausentes o poco desarrollados. El 50 % de los casos tienen situs inversus.

En general la expresión clínica es variable, pero puede incluir : distress respiratorio neonatal, otitis media secretoria, infecciones respiratorias crónicas, bronquiectasias, sinusitis, situs inversus, esterilidad masculina, cefaleas, depresión mental. Aunque los hombres son invariablemente estériles, las mujeres no son típicamente infértiles, ya que, aunque las trompas de Falopio están cubiertas con epitelio ciliado, el transporte del óvulo se realiza sobre todo a través de la contracción muscular de la trompa (57).

Aunque los pacientes tienen síntomas diariamente de su enfermedad, suelen tener una larga vida y profesionalmente activa. Hay una mayor tendencia a la infección en el niño mayor y el adolescente, ocurriendo una parcial remisión de los síntomas en el adulto (37.99,100) El tratamiento va dirigido a proveer una adecuada viscosidad a las secreciones respiratorias, drenaje apropiado de los senos, instauración precoz de antibióticos y maniobras posturales de drenaje. Los problemas de oído medio requieren generalmente intubación prolongada.

Finalizado este capítulo es conveniente señalar que el síndrome de inmovilidad ciliar no es específico del hombre, ya que de hecho el síndrome de Kartagener se ha descrito en perros (105,106), y tampoco es exclusivo de los mamíferos, ya que en el alga verde *Chlamydomonas*, cuyos flagelos son estructuralmente idénticos a los del hombre, se han descrito mutantes paralizadas con ausencia de brazos radiales.

**BASES DE FISILOGIA NASAL APLICADA**

Las fosas nasales constituyen un órgano sensorial y al mismo tiempo un órgano respiratorio. Además de estas dos funciones, las fosas nasales asumen papeles protectores de todo el organismo a través de un mecanismo que permite la adaptación del mismo al medio ambiente. Finalmente también participan en la formación del lenguaje (107). Aunque en los animales inferiores su papel en la olfacción es el más importante, en el hombre la modificación del aire inspirado debe ser considerada su función principal (81).

Las funciones respiratoria y protectora van unidas y son inseparables, ya que gracias a la respiración a través de la nariz se consigue la humidificación, calentamiento y filtrado del aire inspirado, para que este aire llegue en óptimas condiciones al delicado tejido pulmonar de intercambio gaseoso: los alveolos. Tanto el calentamiento como la humidificación y el filtrado dependen, en proporciones distintas, del correcto funcionamiento del sistema mucociliar. Con él se consigue una constante renovación de las secreciones, así como un aporte continuo de secreciones frescas y limpias provenientes de los senos paranasales y que son fundamentales para el acondicionamiento del aire. La eficacia del filtrado depende del sistema mucociliar.

## A) NEUROLOGIA Y FARMACOLOGIA NASALES

### a) Control nervioso de la secreción nasal

Durante muchos años se creyó que las secreciones nasales se originaban en la lámina cribiforme, a través de la cual fluía el líquido proveniente de la cavidad craneal. Este concepto se aplicó, según R. Eccles (108) hasta el descubrimiento de las glándulas seromucosas y células caliciformes. El control nervioso parasimpático de la secreción nasal fue demostrado por primera vez por Prevost en 1898 (109), quien mostró que la estimulación eléctrica del ganglio esfenopalatino en el perro causaba un abundante flujo de secreción nasal y un aumento de la temperatura en la correspondiente fosa nasal, indicativa de la vasodilatación que se producía.

Actualmente está plenamente comprobado que la estimulación eléctrica del parasimpático promueve la secreción nasal. El contingente parasimpático nasal viene aportado por el nervio vidiano, que contiene también fibras simpáticas. Su estimulación desencadena un incremento de la secreción incluso cuando las fibras simpáticas han degenerado por lesión provocada. La secreción inducida por el parasimpático parece ser mediada por neurotransmisores colinérgicos fundamentalmente y es bloqueada por la atropina. Recientemente se han descubierto fibras nerviosas que contienen VIP (péptido intestinal vasoactivo) alrededor de las glándulas submucosas nasales, lo cual indicaría que

pueden existir mecanismos parasimpáticos no colinérgicos (108). También la calicreína se ha encontrado en las secreciones nasales. Los agonistas colinérgicos, tales como la pilocarpina y la metacolina, son poderosos secretagogos nasales (108). En un estudio llevado a cabo por Thomas F. Boat y cols (110) en tráqueas de humanos postmortem llegan a la conclusión de que los mecanismos colinérgicos controlan la secreción de las glándulas en el árbol traqueobronquial y que las células caliciformes funcionan independientemente de este control.

El papel del sistema nervioso simpático es más controvertido. La estimulación del nervio vidiano en presencia de atropina produce un aumento de la secreción y las fibras adrenérgicas parecen ser las responsables. La estimulación de los troncos nerviosos simpáticos cervicales causa secreción nasal, así como la inyección del  $\alpha$ -agonista fenilefrina y estos efectos son inhibidos por los  $\alpha$ -antagonistas, como la fenoxibenzamina (108). Los agonistas  $\beta_2$  producen también un aumento de la secreción (108). Sin embargo, en el estudio de T. F. Boat (110) se concluye que las glándulas y las células caliciformes son independientes del control  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgico. La explicación a esta aparente controversia habrá que buscarla en el hecho de que, aunque las fibras secretoras son parasimpáticas y tanto los elementos secretorios como contráctiles (mioepiteliales) de las glándulas nasales humanas se encuentran bajo control parasimpático, la secreción

también depende de la irrigación sanguínea, por consiguiente, las glándulas nasales se encuentran indirectamente influenciadas por las fibras nerviosas simpáticas a través de la inervación de sus vasos sanguíneos (108).

Otras sustancias como la histamina, 5-hidroxitriptamina, bradiquinina y sustancia P aumentan la secreción nasal. La inhalación de gases irritantes y aerosoles promueve fuertemente la secreción (108).

La resistencia nasal al flujo aéreo muestra un ritmo cíclico típico que puede estar relacionado con el control hipotalámico. Estos ritmos se caracterizan por cambios vasculares, y sería interesante saber si fenómenos similares acontecen con la secreción (108). Se ha descrito un ritmo circadiano en la secreción de IgA nasal paralelo al del cortisol nasal y plasmático pero independiente de este último (69).

#### b) Control nervioso del flujo sanguíneo nasal

De una forma general podemos decir que la estimulación parasimpática produce vasodilatación y la simpática vasoconstricción en los cornetes (1) (42), (55). Sin embargo, en estudios realizados con pletismografía nasal se observa que los cambios de presión asociados con la vasoconstricción son mucho mayores que los obtenidos con vasodilatación, lo cual puede deberse a que la respuesta simpática está asociada con el tejido venoso eréctil y la respuesta parasimpática con la vasodilatación en el tejido

glandular. El tejido eréctil de la mucosa nasal posee una densa inervación simpática, y la contracción de este tejido por estimulación simpática causaría un marcado cambio en el volumen sanguíneo de la mucosa, con cambio en el grosor de la misma y, por consiguiente, en el grado de apertura nasal (1), (108). El efecto vasoconstrictor del simpático es debido a la estimulación de receptores  $\alpha$  que se encuentran uniformemente repartidos en todos los vasos de la mucosa nasal. Los receptores  $\alpha$  son estimulados por un mediador, la noradrenalina, que es liberada tras la estimulación del simpático. En la mucosa nasal existen igualmente receptores  $\beta$ . La administración de un  $\beta$ -estimulante, como la isoprenalina, tiene un efecto vasodilatador que puede neutralizarse administrando un  $\beta$ -bloqueante, como el propranolol. Estos receptores sólo se encontrarían en los vasos de resistencia, mientras que los vasos de capacidad o volumen estarían desprovistos de ellos (42). (111).

En contraste con las fibras parasimpáticas que llegan a los vasos, las fibras simpáticas proporcionan un tono constante (1). El tono simpático usualmente mantiene a los vasos sanguíneos en una contracción tal que su diámetro es la mitad del máximo. Por incremento o inhibición del tono simpático los vasos se contraen o dilatan. Así, la existencia de un tono simpático continuo permite el control en las dos direcciones y reduce el papel del parasimpático en la regulación del flujo sanguíneo nasal. No existe evidencia, por

el contrario, de que haya un tono parasimpático en los vasos nasales (111).

c) Farmacología nasal

c.1.-Neurotransmisores del sistema nervioso autónomo: Está generalmente aceptado que el neurotransmisor parasimpático es la acetilcolina y el neurotransmisor simpático la noradrenalina. Los estudios histológicos de la mucosa nasal han demostrado una densa inervación adrenérgica de los vasos sanguíneos nasales y una inervación colinérgica de las glándulas. Estudios más recientes han descubierto otro neurotransmisor, el VIP (péptido intestinal vasoactivo), que actuaría como neurotransmisor parasimpático, procediendo junto con la acetilcolina e induciendo vasodilatación, mientras que la acetilcolina desencadenaría la secreción (108). La adrenalina y noradrenalina administrados en la circulación o aplicados directamente sobre la mucosa nasal causan vasoconstricción intensa. Esta respuesta es mediada por los  $\alpha$ -receptores y se reduce en gran medida con la aplicación de  $\alpha$ -antagonistas. Los  $\beta$ -agonistas provocan vasodilatación nasal y secreción, pero es dudoso que los  $\beta$ -receptores intervengan en la fisiología nasal. Los  $\beta$ -antagonistas bloquean esta acción. Los parasimpaticomiméticos administrados sistémicamente causan una descarga acuosa nasal y vasodilatación (108). La secreción es inhibida por la atropina, sin embargo la vasodilatación no revierte a las

mismas dosis, posiblemente por la presencia de otros péptidos tales como la bradiquinina y el VIP (108).

c.2.-Histamina: La histamina administrada sistémicamente provoca vasodilatación nasal y al aplicarla directamente sobre la mucosa nasal provoca una sensación de quemazón e inicia la activación de un reflejo parasimpático que causa secreción y vasodilatación. Ichimura y Jackson (112) sugieren que la histamina ejerce, al menos, cuatro efectos :

- inhibe la contracción inducida por la estimulación de los nervios terminales.
- relaja los músculos lisos bajo contracción sostenida.
- contrae los músculos lisos.
- incrementa la contracción inducida por la norepinefrina.

Estos dos autores identifican en los vasos de la mucosa septal del perro receptores  $H_1$  y  $H_2$ . Los receptores  $H_1$  están presentes en la superficie de los músculos lisos de los vasos e intervienen en la respuesta contráctil. Los receptores  $H_2$  se encuentran en las terminaciones de los nervios simpáticos y en la membrana de las células musculares, y su estimulación produce relajación muscular.

En la alergia nasal la histamina es liberada localmente desde los mastocitos como respuesta a la reacción antígeno-anticuerpo. Pero la histamina aisladamente no es responsable de los efectos vasculares conocidos en la rinitis

alérgica, ya que una reacción alérgica provocada en un sujeto alérgico produce un descenso en el flujo sanguíneo nasal, mientras que la histamina desencadena el efecto opuesto tanto en sujetos alérgicos como no alérgicos (113).

c.3.-Hormonas :El desarrollo y la actividad de la mucosa nasal está influida por muchas hormonas, pero es la adrenalina, secretada por la médula suprarrenal la que tiene el efecto más obvio y agudo. La adrenalina es secretada en respuesta a estímulos "estresantes" tales como la fiebre, el dolor o la asfixia y causa una pronunciada vasoconstricción nasal por contracción del tejido eréctil determinando una reducción de la resistencia al flujo aéreo. Los vasos nasales son extremadamente sensibles a la adrenalina circulante, siendo cuatro veces más sensibles que los del corazón (108).

Las hormonas sexuales masculinas y femeninas tienen influencia en el desarrollo y actividad de la mucosa nasal. La obstrucción nasal y la hipersecreción a menudo se asocian con la pubertad, la excitación sexual, la menstruación y el embarazo. En muchas mujeres la mucosa se torna hiperémica e hinchada durante la menstruación y el embarazo, y las epistaxis son más frecuentes durante la menstruación. Los cambios hormonales asociados con el embarazo pueden causar una rinopatía vasomotora que parece ser paralela a la fluctuación de los estrógenos, desapareciendo espontáneamente la enfermedad tras el parto (108). El embarazo a menudo alivia

la rinitis atrófica, mientras que la castración causa una atrofia de la mucosa nasal. Los anticonceptivos orales que contienen altas dosis de estrógenos son una causa de rinopatía hipertrófica y la administración de estrógenos a cobayas produce una metaplasia escamosa en la mucosa nasal con incremento de la vascularización y edema (108). En relación con los anticonceptivos orales, Topozada y cols. (114) estudian a 25 mujeres que usan un anticonceptivo hormonal encontrando que cinco de ellas (20 %) desarrollan síntomas nasales, en tanto que las otras 20 (80 %) no los presentan. Al analizar la mucosa nasal de las mujeres libres de síntomas observan significativos cambios : hiperactividad glandular, incremento de mucopolisacáridos ácidos en la sustancia cementante e incremento de la actividad fagocitaria, cambios todos ellos semejantes a los encontrados en las embarazadas libres de síntomas nasales. Las cinco mujeres que sí tienen sintomatología nasal muestran cambios más profundos : grados variables de metaplasia escamosa; espongiosis o edema intercelular; escasez de células con microvellosidades; pérdida de cilios; hiperplasia e incremento de la actividad secretoria de las glándulas de la submucosa; congestión y dilatación de los vasos sanguíneos; hiperplasia de los fibroblastos; incremento de la aposición de las fibras de colágena en la lámina propia, en la región subepitelial y alrededor de las glándulas y vasos sanguíneos así como reacciones histoquímicas similares a las

de la rinopatía hipertrófica de origen no alérgico. Todos estos cambios los atribuyen a la acción de los estrógenos.

No existen datos por el momento de la acción de las hormonas sexuales masculinas sobre la mucosa nasal humana (108).

En relación con todas estas observaciones debemos nombrar aquí la *unidad nasogenital*, todavía no bien explorada, pero parece evidente que existe una relación entre el desarrollo de la mucosa nasal y la actividad gonadal, mediada a través del ganglio esfenopalatino (108).

Las hormonas tiroideas influyen sobre la actividad de la mucosa nasal. El déficit de hormonas tiroideas incrementa la tendencia a la infección nasal y a la alergia, con una obstrucción nasal como síntoma más prominente. Los síntomas nasales asociados con el hipotiroidismo se asemejan a los de la rinopatía vasomotora. En la submucosa nasal se acumulan mucopolisacáridos ácidos, determinando obstrucción nasal y rinorrea (108).

El cortisol se encuentra también en el moco nasal, donde fluctúa de la misma forma que el cortisol plasmático en sus ritmos circadianos y constituye, por tanto, un reflejo de la actividad del córtex suprarrenal. Tras la administración de un corticoide "per os" se encuentra ya en el moco nasal a los 30 minutos (115). Frecuentemente se usan corticosteroides tanto tópicos como sistémicos en el tratamiento de la alergia nasal. Su mecanismo de acción no es

bien conocido y obedecería a efectos multifactoriales que en conjunto consiguen un amortiguamiento de la respuesta inflamatoria (116), (108).

La vitamina A mantiene la eficacia funcional del epitelio vibrátil, incluyendo la actividad de los cilios, así como un tejido conjuntivo con capacidad reaccional bioquímica y con propiedades defensivas frente a la infección (32).

En los déficits de vitamina B, se observa una degeneración de las terminaciones nerviosas provocado por un déficit de aneurina (32).

La vitamina C, lo mismo que la vitamina A, actúa conservadoramente sobre la mucosa, sobre todo con respecto a la formación de glándulas serosas (32).

#### B) REFLEJOS NASALES

La mayoría de los animales, incluido el hombre, respiran a través de la nariz. No es extraño pues que la mucosa nasal se asocie con reflejos que protegen el tracto respiratorio inferior, así como con reflejos que disminuyen la resistencia al paso del aire cuando se requiere un incremento de la respiración. La estimulación de la mucosa nasal es capaz de provocar intensas respuestas cardiovasculares y respiratorias que varían en naturaleza y grado de acuerdo con la especie. El estímulo nasal desencadenante puede ser físico o químico y, dependiendo de la intensidad del estímulo, la

respuesta refleja va desde el estornudo a la bradicardia severa y apnea (108).

La irritación química de la mucosa nasal por sustancias tales como el humo del tabaco, cloroformo amoníaco, dióxido de azufre, etc. puede iniciar intensos reflejos cardiovasculares y respiratorios, llevando a un estado de apnea, cierre de la glotis, bradicardia y cambios en la presión sanguínea. Estos reflejos son mediados por ramas del nervio trigémino y son abolidos por la anestesia local o la sección quirúrgica de los ramos trigeminales (108). La parte eferente del arco reflejo se realiza a través de los nervios que inervan los músculos respiratorios, el vago y el sistema nervioso simpático. Estudios llevados a cabo en perros y gatos demuestran que la estimulación nasal induce una intensa vasoconstricción de la piel, músculo y vasos espláncnicos y renales, pero no en la circulación carotídea. El significado funcional de estos reflejos se comprende si tenemos en cuenta que la apnea previene la inhalación de más irritantes y la bradicardia y vasoconstricción protegen al corazón y al cerebro de la hipoxia por una redistribución de la sangre circulante (108). La existencia de estos reflejos nasopulmonares explicaría para G. Murilles (117) la excitación con que los pacientes despiertan de la anestesia tras una cirugía con taponamiento nasal. Ello, la comprobación de este fenómeno, sería la ausencia de este tipo de síntomas cuando se administran broncodilatadores.

El estornudo es el reflejo respiratorio más común. El estornudo es parte de un reflejo generalizado en respuesta a una estimulación anormal de la mucosa nasal que puede ser desencadenado por numerosos estímulos de naturaleza diversa. Otros reflejos comprenderían : los reflejos nasooculares, nasolacrimales y nasopalpebrales (108).

Además de los reflejos descritos, cuyo arco aferente parte de la nariz, existen otros reflejos en los que la nariz produce una determinada respuesta ante circunstancias diversas. La mucosa nasal se comporta de forma similar a la piel cuando ésta es estimulada térmicamente. Se produce una vasoconstricción nasal cuando la piel se enfría al mismo tiempo que se produce una vasoconstricción cutánea. El ejercicio provoca una vasoconstricción nasal con disminución de la resistencia al paso del aire. Esta vasoconstricción puede ser regulada desde el hipotálamo, ya que la estimulación eléctrica de determinadas áreas del mesencéfalo y del hipotálamo inducen una vasoconstricción nasal bilateral (108). El incremento en la Presión de CO<sub>2</sub> arterial causa también vasoconstricción nasal para facilitar el mayor paso del aire y por tanto su eliminación, mientras que en respuesta a la hiperventilación se produce una vasodilatación nasal con incremento de la resistencia al paso del aire (118). Se han observado cambios en la resistencia nasal al flujo aéreo en respuesta a la exposición de la piel a los rayos infrarrojos (119). La resistencia nasal al paso del aire se incrementa en la posición de

decúbito, posiblemente por aumento de la presión venosa que dificulta el drenaje. En el decúbito lateral, la fosa nasal inferior muestra una mayor resistencia debida a la ingurgitación de sus vasos venosos por incremento de la presión en la vena yugular homolateral (108).

### C) RELACIONES ENTRE LA VIA AEREA SUPERIOR E INFERIOR

Frecuentemente se encuentran relaciones temporales entre los síntomas de las vías aéreas superiores e inferiores. Cabe preguntarse si esto es debido a una relación casual o si se debe a una actividad sincrónica de la enfermedad en la totalidad de la capa superficial de las vías aéreas. Aparte de la existencia probada del reflejo nasobronquial, ya estudiado, poco se sabe acerca de la contribución de la nariz a los mecanismos pulmonares. Según los estudios de Ogura (120), los grados avanzados de obstrucción nasal causan un incremento de la resistencia pulmonar y una disminución de la compliance, normalizándose los valores pasados 4-6 meses de la corrección de la obstrucción nasal. Según este autor, la medición de la resistencia de la vía aérea durante la respiración bucal es un criterio seguro para determinar la necesidad o contraindicación de la cirugía nasal. Una resistencia normal de la vía aérea obtenida durante la respiración bucal, incluso con una obstrucción anatómica nasal importante contraindicaría la cirugía, ya que aunque la corrección

anatómica quirúrgica tenga éxito anatómicamente, continúa con la sintomatología tras la intervención. Este autor postula la existencia de una relación refleja entre la nariz y el tono broncomotor que afecta a toda la aerodinámica del árbol respiratorio y que se englobaría dentro del citado reflejo nasobronquial, todavía no bien conocido en todos sus aspectos.

B. Drettner (121), basándose en experiencias propias y en estudios de diversos autores, encuentra una relación no solo entre nariz y pulmón, sino también entre fosa nasal y pulmón homolaterales. En estudios llevados a cabo con conejos a los que obstruye una fosa nasal, pasado un mes tras la obstrucción el tórax homolateral es considerablemente más pequeño. También en experimentos con conejos se aprecia que al inhalar polvo de carbón a través de una fosa nasal, este carbón se deposita en una mayor cantidad en el pulmón homolateral. En estudios en humanos, Samzelius-Lejdstrom (122) observa que al obstruir un orificio nasal la amplitud del hemitórax homolateral disminuye, concluyendo que la corriente aérea inspiratoria llega predominantemente al pulmón homolateral a la fosa nasal por donde penetra el aire. Sin embargo Uddstromer (123) rechaza esta conclusión que estaría en contradicción con todas las leyes de la aerodinámica.

La mezcla del aire en las vías aéreas inferiores no excluye la posibilidad de que pueda haber reflejos desde cada cavidad nasal al tórax homolateral. Para Drettner (121) el reflejo nasobronquial sería principalmente homolateral y se transmitiría vía nervio trigémino y vago. También el nervio

frénico jugaría su papel, ya que se ha visto que este reflejo está disminuido en pacientes en los que el nervio frénico está dañado.

La insuficiencia respiratoria nasal tiene consecuencias en otros niveles. Los pacientes con una obstrucción nasal espontánea tienen una baja reserva alcalina, y este efecto es más pronunciado si la obstrucción no es espontánea sino provocada. La obstrucción de la vía aérea superior, tanto nasal como bucal, tal como ocurre en la hipertrofia de las amígdalas faríngea y palatinas, puede provocar serios problemas cardíacos : hipertrofia ventricular, fallo cardíaco y edema pulmonar, configurando el cuadro de "cor pulmonale crónico". Los estudios hemodinámicos muestran amplias oscilaciones en la presión arterial pulmonar y aórtica y una acidosis respiratoria con hipoxemia e hipercapnia. Estos trastornos se deberían a que la hipoxia y la hipercapnia causados por la insuficiencia ventilatoria provocarían una vasoconstricción pulmonar con aumento de la presión arterial pulmonar y sobrecarga cardíaca derecha (121).

La resistencia de la vía aérea superior juega un papel importante en el desarrollo de trastornos respiratorios durante el sueño. El síndrome de apnea durante el sueño es un fenómeno desconocido hasta hace poco tiempo consistente en episodios de apnea durante el sueño de más de 10 segundos de duración y a una frecuencia de cinco por hora como mínimo (124). Este síndrome se ha descrito en pacientes

con varias formas de obstrucción de la vía aérea superior. En un estudio realizado por P. Larie y cols. (125), se demuestra que los hijos de padres afectados de este síndrome sufrían episodios de apnea durante el sueño si se ocluía su nariz, cosa que no ocurría en otros sujetos sin esta historia familiar. Esto demuestra, por un lado, que hay una predisposición familiar a la apnea durante el sueño, y por otro, que la obstrucción nasal es uno de los desencadenantes del síndrome.

También se han encontrado en pacientes con rinopatía vasomotora y con desviación septal otros fenómenos respiratorios, tales como diversas formas de respiración periódica y episodios hipopneicos asociados con breves momentos de despertar (125).

Z. Krajina (126) estudiando la reactividad nasal y bronquial en pacientes con asma bronquial y rinopatía vasomotora deduce que en los pacientes con cambios vasomotores en su mucosa nasal existe una reacción refleja más importante entre las vías aéreas superiores e inferiores.

#### D) RESPIRACION NASAL

Las funciones respiratorias de las fosas nasales, tales como la regulación de la corriente aérea, calentamiento, humectación, limpieza y regulación refleja representan un complejo funcional autónomo. Cada una de sus regulaciones aisladas se superponen entre sí de distinta forma (32).

Realizada únicamente a través de las fosas nasales la respiración es fisiológica, tal como se efectúa exclusivamente en casi todos los mamíferos y en el lactante humano. A medida que el hombre crece aumentan las necesidades respiratorias, este conducto se hace insuficiente por sí solo y se hace preciso recurrir a la ayuda de la cavidad bucal. La respiración bucal exclusiva es tanto desagradable como potencialmente peligrosa, dado que se pierde la función nasal de acondicionamiento del aire (1).

La cavidad nasal es una estrecha abertura de 1 a 5 mm. con una entrada pequeña y una salida amplia para el aire. El orificio interno actúa como una manguera que dirige parte del aire inspirado casi verticalmente, hacia la región olfatoria. Este chorro vertical se extiende formando una suave y amplia curva hacia las coanas. El punto de mayor resistencia al flujo aéreo constituye la llamada válvula nasal y corresponde en la mayoría de los casos a un corto segmento nasal de unos pocos milímetros situado en la unión del vestíbulo cartilaginoso con el esqueleto de la fosa nasal (127).

La nariz normal se caracteriza por poseer cavidades similares a hendiduras donde el aire inspirado presenta un íntimo contacto con las grandes superficies mucosas, esto hace posible un eficaz intercambio de calor y humedad. El flujo aéreo nasal anormal se caracteriza por el reducido contacto del aire inspirado con las paredes de la cavidad nasal (1). Las presiones respiratorias en la nariz y

en los senos paranasales son del orden de 5 mm de agua, tanto en la inspiración como en la espiración. Si esta cifra representa aproximadamente 1/1000 de atmósfera, tan solo se intercambia durante cada respiración un volumen de aire igual al 1/1000 de la cavidad de los senos paranasales. Estas pequeñas cantidades de aire apenas ayudan al calentamiento y a la humectación del aire inspirado (1).

Las corrientes de aire durante la respiración tranquila son tanto de tipo laminar como turbulento. La turbulencia se produce de manera especial, justamente por detrás del estrecho orificio interno y aumenta con la velocidad del aire, con la irregularidad de la configuración de la mucosa y ante un área transversal anormalmente amplia, como ocurre en las rinitis atróficas (1).

Las fosas nasales están sometidas a un cambio rítmico constante, constituyendo el "ciclo nasal o ciclo de los cornetes", de tal forma que alternativamente se ventila con mayor intensidad el lado izquierdo o el derecho. La suma de ambas luces permanece aproximadamente constante. Dado que la acción directa del aire inspirado sobre la mucosa nasal altera el epitelio ciliado, este ciclo permite el reposo suficiente y alternante para que esto no ocurra. Este ciclo es espontáneo y tiene una alternancia de 3-4 horas de duración para cada fosa nasal. Tiene una regularidad muy notable y se ha demostrado en la mayoría de sujetos adultos, niños y también algunas especies de animales, animales, estando ausente en los pacientes laringectomizados (128). El ciclo es

interrumpido por la vasoconstricción medicamentosa o por el ejercicio, también por la congestión venosa asociada con la postura o con la hiperpresión yugular, resultando en un incremento global de la resistencia al paso del aire. En decúbito lateral existe la tendencia a ventilar con mayor intensidad la luz nasal situada por encima. La aplicación de vasoconstrictores nasales va seguida de un efecto rebote en el ciclo siguiente que da como resultado un mayor incremento de las resistencias nasales (129). La eliminación del ciclo nasal en una de las fosas no lo anula en la contralateral, donde el ciclo continúa.

#### E) CALENTAMIENTO Y HUMECTACION DEL AIRE INSPIRADO

Las funciones respiratoria y protectora de la nariz van íntimamente unidas y son inseparables, ya que gracias a la respiración nasal se consigue la más importante de las funciones de las fosas nasales : el calentamiento, humidificación y filtrado del aire inspirado.

En 1829 Magendie (130) sugirió que la nariz poseía una función activa : la de calentar y humedecer el aire inspirado. Hoy en día está demostrado que la nariz es el órgano encargado de preparar el aire inspirado para que llegue en correctas condiciones al delicado tejido pulmonar de intercambio gaseoso : los alveolos. EL sistema vascular específico de la mucosa nasal es responsable de la regulación de la temperatura del aire inspirado. La capacidad de

humidificación es regulada activamente por la producción de secreciones y pasivamente por la condensación de vapor de agua sobre la mucosa durante la espiración y evaporación en la inspiración siguiente debida a la diferencia de temperatura (131).

Gracias a esta capacidad para acondicionar el aire inspirado el hombre está preparado para vivir en climas árticos o tropicales, o para pasar de un extremo climático al otro en un breve espacio de tiempo sin sufrir ninguna alteración respiratoria. Los procesos de ajuste de la temperatura y humedad del aire inspirado van unidos, porque con cada incremento de la temperatura se requiere vapor de agua adicional para alcanzar la saturación completa. Experimentos llevados a cabo por Sven Ingelstedt (2) demuestran que el aire espirado pierde temperatura y humedad sobre la mucosa nasal que serán recuperados por el aire inspirado para su acondicionamiento. A este fenómeno lo denomina "cambio regenerativo humedad-calor" y consiste en que cuando el aire espirado, húmedo y caliente, pasa por la nariz la mucosa nasal tiene una temperatura menor que este aire, el cual es refrigerado y desecado, perdiendo calor y humedad que será recuperada y captada por el aire inspirado. Así se consigue un suministro de humedad y calor activos en la mucosa nasal. Sólo la cavidad nasal es capaz de elaborar este sistema regenerativo, interviniendo en este proceso los activos fenómenos secretomotores y vasomotores y la especial configuración de las fosas nasales que

proporciona un íntimo contacto del aire respirado con la mucosa. Para que este sistema funcione eficazmente es necesario que, tanto el aire inspirado como el espirado, entren en íntimo contacto con la misma. Consecuentemente, tanto la inspiración como la espiración deben realizarse a través de la nariz.

Cerca de cien grandes aberturas de las glándulas serosas anteriores están situadas a cada lado en una posición justamente posterior al orificio interno. Esta estratégica posición reviste una gran importancia en su función. En el orificio interno en estado de constricción, la velocidad del aire es elevada, disminuyendo la presión lateral. Durante la inspiración, la presión baja existente sobre las amplias aberturas glandulares atomizará la secreción acuosa, contribuyendo consiguientemente a la humectación del aire y de las partes posteriores de la mucosa nasal (1).

Resumiendo todas las investigaciones llevadas a cabo en el hombre se puede concluir que a una temperatura ambiente de 23° centígrados, el incremento de temperatura conseguido hace que la temperatura sea aproximadamente de 30° C en la mitad de la nariz, 33° C en la nasofaringe, y solo escasamente por encima en la tráquea superior (81).

En cada uno de estos puntos la humedad relativa es cercana al 100%. Se han estudiado temperaturas extremas entre -20° C y +55° C, y el paso por la nariz basta para dar al aire inspirado una temperatura entre 10 y 37° C, con un ajuste mejor para temperaturas superiores a 23° C.

Relativamente grandes cantidades de agua se necesitan para alcanzar el 80-100% de humedad relativa cuando la temperatura asciende hacia los 37° C. Para calentar el aire de 0 a 20° C se necesitan 10 mgrs. de agua por cada litro de aire. Para calentarlo de 20 a 30° C se precisan 12 mgrs. de agua por litro de aire y para calentarlo de 30 a 37° C otros 12 mgrs. por litro. Dado que el hombre normal inhala unos 10.000 litros de aire por día, se precisarían grandes cantidades de agua que comprometerían el equilibrio hidroelectrolítico si no existiese el fenómeno descrito de cambio regenerativo humedad-calor (81).

#### F) FILTRACION

El aire inhalado contiene una gran cantidad de partículas en suspensión algunas de las cuales se depositan en las vías aéreas. No es de desear que las partículas inhaladas lleguen a las zonas propias de la respiración, ya que las delicadas estructuras alveolares pueden resultar dañadas con facilidad. Además, la limpieza alveolar de partículas es un proceso muy lento que tiene una duración aproximada de 60 a 120 días (132). Las vías respiratorias altas, especialmente la nariz, deben actuar como primera línea de defensa frente al aire ambiental. La forma de abertura estrecha de la nariz resulta ideal debido a la gran área superficial que proporciona, lo que facilita el depósito de partículas. Las turbulencias y el choque hacen que exista depósito de las

partículas por detrás de las constricciones y en los lugares donde ocurren cambios en la dirección del flujo aéreo.

Un sujeto respira como término medio alrededor de 10.000 litros de aire por día. Este aire lleva una cantidad mayor o menor de partículas en suspensión que en parte se depositarán y en parte se exhalarán. La composición química de las partículas y su estado físico (sólido o líquido) no influyen en el comportamiento aerodinámico ni en el depósito de las mismas en la vía aérea. En cambio estos mecanismos de deposición sí son dependientes del tamaño, de la densidad, de la configuración de las partículas, del volumen del aire corriente y de la velocidad de los flujos (133). Las partículas inhaladas siguen la corriente del aire en cada inspiración, pero a su vez ellas mismas poseen un grado de movilidad o desplazamiento independiente del flujo que las arrastra, de manera que, un cierto número de ellas va contactando y depositándose en las paredes de los conductos aéreos a distintos niveles del sistema, y, finalmente, en el propio alveolo, según el tamaño de la partícula, su densidad, su forma así como según sea la cantidad y velocidad del aire inspirado (133).

La deposición de las partículas tiene lugar por cuatro posibles mecanismos distintos : Impactación por inercia, Sedimentación, Intercepción y Difusión (133).

a) Impactación por inercia.- Es el mecanismo primordial de deposición de las partículas compactas de más de  $10 \mu$  de diámetro. Ocurre sobre todo a nivel de las fosas nasales. Este

mecanismo está relacionado con la densidad y el diámetro al cuadrado de las partículas, pero así mismo y en gran manera por el diámetro y el cambio de dirección de las vías respiratorias y por la velocidad del flujo. Las partículas en suspensión siguen la corriente del aire pero, al cambiar ésta de dirección y adaptarse a las estructuras conductoras, especialmente fosas nasales y ramificaciones de los grandes bronquios, las partículas persisten en su propia dirección y colisionan con las paredes donde se depositan.

b) Deposición por sedimentación. - Toda partícula suspendida en un medio gaseoso tiende por acción de la gravedad a sedimentarse poco a poco. La deposición por sedimentación es el mecanismo más común para aquellas partículas de gran tamaño que han logrado sobrepasar las vías respiratorias altas, teniendo lugar su deposición en mayor medida a nivel de la tráquea y de los grandes bronquios.

c) Deposición por intercepción. - Es el mecanismo que presentan las partículas de contorno irregular y las fibras. Estas partículas escapan a los mecanismos de sedimentación e impactación y son interceptados por colisión con las paredes de los bronquios terminales y los bronquiolos respiratorios, especialmente en sus puntos de bifurcación.

d) Deposición por difusión. - Algunas partículas se depositan a consecuencia de su movimiento browniano. Cuando una partícula de pequeño tamaño se halla cercana a la pared alveolar, el propio movimiento browniano hace que colisione con dicha pared o quede allí depositada. Cuanto más pequeña

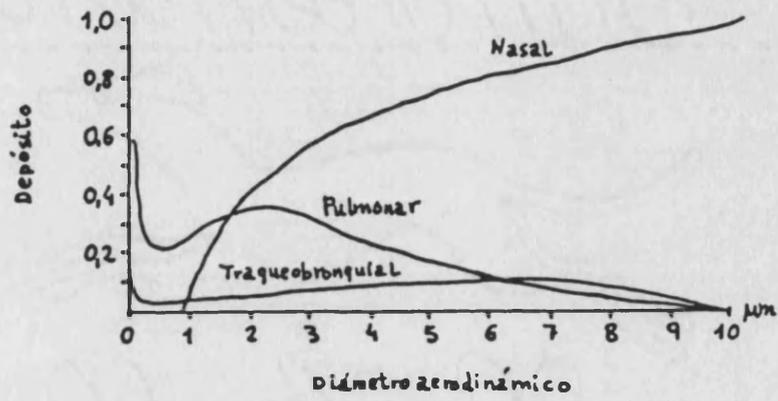
sea la partícula, mayor será su velocidad y mayor la posibilidad de ser depositada. Este mecanismo puede actuar sobre partículas de hasta  $2 \mu$  de diámetro. Es el mecanismo principal de deposición de las partículas con diámetros menores de  $0.5 \mu$  y constituye el único mecanismo posible de deposición en el caso de partículas por debajo de  $0.2 \mu$ .

Una vez depositadas las partículas deben ser eliminadas. A nivel de la nariz y del árbol traqueobronquial el mecanismo de eliminación es el sistema de transporte mucociliar. Las partículas que alcanzan los alveolos son eliminadas de forma distinta según se trate de partículas inertes o citotóxicas. Las partículas inertes son eliminadas por vía bronquial. En el caso de las partículas citotóxicas, la mayoría de ellas penetran en el intersticio, de donde son eliminadas a través del sistema linfático hasta alcanzar los ganglios. Partículas muy pequeñas podrían incluso llegar a alcanzar el torrente circulatorio, lo cual explicaría la presencia ocasional de lesiones silicóticas en órganos sistémicos.

Así pues, casi todas las partículas de diámetro aerodinámico entre  $5$  y  $10 \mu$  se depositan en la nariz (Figura 13)

Una gran proporción de partículas menores también se depositan, aunque muchas de las partículas de tamaño menor a  $2 \mu$  atraviesan la atravesen. Muchas de las partícula entre  $2$  y  $4 \mu$  se depositan en la nariz y estas partículas se corresponden con las gotitas que transportan

Figura 13 : Depósito regional de materia particulada inhalada en función del tamaño de la partícula ( $\mu\text{m}$ )



los microorganismos (gotas de Pflugger). Las gotitas infectadas de transporte de gérmenes resultan de una deshidratación de gotas de moco propulsadas con la tos o el estornudo. No se conoce el tamaño exacto de estas partículas, pero se sabe que está entre 2 y 4  $\mu$ . Como son higroscópicas, su aumento de tamaño durante la hidratación nasal favorece su depósito en la nariz (81). La eficacia de este filtro nasal depende del sistema mucociliar de autolimpieza, sin el cual rápidamente perdería su función.

También la nariz desempeña un importante papel como filtro protector frente a los gases irritantes. El anhídrido sulfúrico, muy irritante y nocivo para los tejidos, es retenido en más del 99 % en la nariz, que desempeña un papel de "máscara de gas" (1). Este mismo comportamiento se observa para otros gases hidrosolubles, mientras que los poco solubles penetran en mucha mayor proporción (134), y por lo tanto el filtro es menos eficaz.

Todo el mecanismo de filtrado descrito actúa también como protector frente a microorganismos. Pero en este caso es de gran importancia el hecho de que la parte interna de la nariz está recubierta por una "pintura antiséptica" natural que contiene anticuerpos lisozimas interferón, etc.

**MATERIAL Y METODOS**

Desafortunadamente la mayor parte del tracto respiratorio no es accesible a la visión directa, y esto es particularmente cierto en los desfiladeros nasales. Adecuadas mediciones del aclaramiento mucociliar han sido obtenidas a través del cronometraje de la aparición de una sustancia coloreada en la faringe después de su colocación en la zona anterior de las fosas nasales. Sackner y cols. (135) han fotografiado la moción de pequeños discos durante su aclaramiento en la tráquea, tanto en animales como en el hombre. Ewert (17) desarrolló un ingenioso método de cuidadosa medida de partículas visibles colocadas sobre la mucosa septal anterior a través de un microscopio; sin embargo, los trastornos originados por el medio ambiente pueden ser aquí especialmente pronunciados y la mucosa puede exhibir un defecto de función no típico del resto de la cavidad nasal.

Un buen número de métodos han sido desarrollados con técnicas relativamente no invasivas para estudiar regiones no accesibles directamente al ojo humano. A nivel pulmonar algunos autores usan aerosoles marcados con radioisótopos, siendo medido el aclaramiento a través de la detección externa de la disminución de la radioactividad inhalada. Su uso es frecuente en el momento presente (136). Materiales radioopacos pueden ser observados en su movimiento a través de radiografías repetidas (137). A

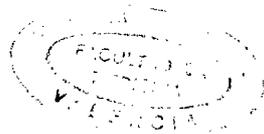
principios de 1960 Proctor y Wagner (138) usaron series de scans para detectar el aclaramiento nasal de gotas de partículas marcadas. Quinlan y cols. (139) desarrollaron finalmente un método que ha sido más efectivo para el estudio del aclaramiento mucociliar nasal en el hombre. Consiste en la colocación de una partícula marcada radioisotópicamente en la mucosa nasal anterior realizando el seguimiento de su aclaramiento mediante una gammacámara o un multicolimador detector.

Otros métodos más sencillos han sido descritos, colocando sobre la mucosa nasal una partícula o sustancia fácil de detectar y realizando inspecciones faríngeas cada cierto tiempo hasta ver su aparición en la faringe; con ello tendremos calculado el tiempo de transporte mucociliar nasal. Si se calcula la distancia entre el punto de colocación y la nasofaringe obtendremos la velocidad de transporte. Usando sustancias sápidas, como la sacarina, el tiempo de transporte lo calculamos desde el momento de la colocación hasta que el sujeto tasta dulce. Esto depende de una respuesta subjetiva del sujeto, pero puede ser objetivado marcando la sacarina con un colorante visible y comprobando que ha aparecido en faringe cuando se nos informa de la percepción del sabor dulce (28). Sin embargo este método tiene una serie de inconvenientes comprobados que comentaremos en la discusión de este trabajo.

En las tablas I y II, tomadas de Andersen y Proctor (21) y modificadas por nosotros, se recogen los

distintos métodos de medida del transporte mucociliar nasal que han ido surgiendo con el tiempo. Muchos de ellos son válidos actualmente.

En nuestro estudio hemos llevado a cabo un total de trescientas treinta y siete -337- determinaciones del transporte mucociliar nasal distribuidas de la siguiente forma :



- 1.-Sujetos normales : 150 determinaciones en 150 individuos distintos.
- 2.-Sujetos con rinopatía alérgica : 40 determinaciones en 40 individuos distintos
- 3.-Sujetos con rinopatía vasomotora : 30 determinaciones en 30 individuos distintos
- 4.-sujetos con rinitis vírica aguda : 15 determinaciones en 15 individuos distintos
- 5.-Sujetos con laringuectomía total : 31 determinaciones en 31 individuos distintos
- 6.-Recién nacidos normales : 10 determinaciones en 10 niños distintos
- 7.-Síndrome de Kartagener : 1 determinación en 1 recién nacido afecto
- 8.-Valoración del efecto del pH : 20 determinaciones en 20 individuos distintos
- 9.-Valoración del efecto de determinados fármacos (lidocaína, tetracaína y oximetazo-

lina) : 40 determinaciones en 40  
individuos distintos.

Para valorar el transporte mucociliar nasal hemos empleado  
tres métodos de estudio y medida del mismo :

- a) Polvo de carbón vegetal : 276 casos
- b) Sacarina coloreada con azul de metileno: 15 caso
- c) Radioisótopos : 46 casos
  - Tc99m pertecnectato : 10 casos
  - Seroalbúmina-Tc99m : 36 casos

distribuidos de acuerdo con el siguiente esquema :

- A) SUJETOS NORMALES : 150 determinaciones
  - Polvo de carbón vegetal : 115 determinaciones
  - Sacarina coloreada con azul de metileno : 15 de-  
terminaciones.
  - Radioisótopos : 20 determinaciones
    - .Tc99m pertecnectato : 10 determinaciones
    - .Seroalbúmina-Tc99m : 10 determinaciones
- B) SUJETOS CON RINOPATIA ALERGICA : 40 determinaciones
  - Polvo de carbón vegetal : 30 determinaciones
  - Seroalbúmina-Tc99m : 10 determinaciones
- C) SUJETOS CON RINOPATIA VASOMOTORA : 30 determinaciones
  - Polvo de carbón vegetal : 25 determinaciones.

- Seroalbúmina-Tc99m : 5 determinaciones
- D) SUJETOS CON RINITIS VIRICA AGUDA : 15 determinaciones
- Polvo de carbón vegetal
- E) RECIEN NACIDOS NORMALES : 10 determinaciones
- Seroalbúmina-Tc99m : 10 determinaciones
- F) SINDROME DE KARTAGENER : 1 determinación
- Seroalbúmina-Tc99m : 1 determinación
- G) VALORACION DEL EFECTO DEL pH : 20 determinaciones
- Polvo de carbón vegetal : 20 determinaciones
- .pH 8 : 10 determinaciones
- .pH 6.8 : 10 determinaciones
- H) VALORACION DEL EFECTO DE FARMACOS : 40 determinaciones
- Polvo de carbón vegetal : 40 determinaciones
- .Lidocaína : 10 determinaciones
- .Tetracaína : 12 determinaciones
- .Oximetazolina : 18 determinaciones
- I) LARINGUECTOMIZADOS (Laringuectomía total): 31 determinaciones.
- Polvo de carbón vegetal

## MATERIAL

### A) SUJETOS NORMALES

Hemos considerado "sujetos normales" para nuestro estudio a los que carecían de cualquier enfermedad y síntoma rinofaríngeo, laríngeo, bronquial, pulmonar y otítico así como de cualquier otra enfermedad general. No tomaban en el momento del estudio ninguna medicación y carecían de antecedentes alérgicos y de patología respiratoria u otorrinolaringológica reciente. A la exploración otorrinolaringológica presentaban una faringoscopia normal y una rinoscopia anterior y posterior también normales.

Todos ellos se han sometido voluntariamente a la exploración. El conjunto de estos individuos se ha tomado entre médicos, ATS, auxiliares de clínica, alumnos en práctica de medicina y enfermería y otras personas que se han prestado para la realización de la prueba.

Para averiguar el tiempo y la velocidad del transporte mucociliar nasal en estos individuos normales hemos utilizado los tres métodos de medida del flujo mucociliar nasal, según hemos expresado en líneas anteriores

En la tabla 3 se recogen todos los casos estudiados con el polvo del carbón vegetal en sujetos

normales, así como los parámetros que hemos analizado para investigar su posible influencia en el flujo mucoso nasal:

- .edad
- .sexo
- .ritmos circadianos (mañanas y tardes)
- .tabaco

Tabla 3: Normales. Polvo de carbón vegetal. n=115

Caso	Edad	Sexo	Mañanas/Tardes	Fumador/No fum.
1	28	F	Tarde	No fumador
2	77	F	Tarde	No fumador
3	24	F	Tarde	No fumador
4	46	M	Tarde	Fumador (20)
5	36	M	Tarde	Fumador (20)
6	65	F	Tarde	No fumador
7	62	M	Tarde	Fumador (40)
8	18	F	Mañana	Fumador (10)
9	20	F	Mañana	Fumador (10)
10	20	F	Tarde	No fumador
11	19	F	Tarde	No fumador
12	22	F	Tarde	Fumador (15)
13	30	F	Tarde	Fumador (20)
14	21	F	Tarde	Fumador (10)
15	14	F	Mañana	No fumador
16	19	F	Mañana	Fumador (15)
17	24	F	Mañana	No fumador

18	22	F	Mafiana	No fumador
19	18	F	Mafiana	Fumador (12)
20	17	F	Mafiana	Fumador (5)
21	21	F	Mafiana	No fumador
22	85	F	Mafiana	No fumador
23	68	F	Mafiana	No fumador
24	38	M	Mafiana	No fumador
25	22	M	Mafiana	No fumador
26	72	M	Mafiana	No fumador
27	61	M	Mafiana	No fumador
28	11	M	Mafiana	No fumador
29	35	F	Mafiana	No fumador
30	71	M	Mafiana	Fumador (20)
31	42	F	Mafiana	No fumador
32	57	M	Mafiana	Fumador (20)
33	40	M	Mafiana	Fumador (20)
34	20	F	Mafiana	No fumador
35	22	F	Tarde	No fumador
36	44	F	Tarde	No fumador
37	65	F	Mafiana	No fumador
38	14	M	Mafiana	No fumador
39	6	M	Mafiana	No fumador
40	9	M	Mafiana	No fumador
41	16	M	Tarde	No fumador
42	46	M	Tarde	Fumador (20)
43	63	F	Tarde	No fumador
44	50	F	Tarde	No fumador

45	14	F	Tarde	No fumador
46	25	M	Tarde	Fumador (10)
47	17	M	Tarde	No fumador
48	55	F	Tarde	No fumador
49	58	F	Tarde	Fumador (10)
50	54	F	Tarde	No fumador
51	40	M	Tarde	Fumador (20)
52	41	F	Tarde	No fumador
53	28	F	Tarde	Fumador (15)
54	33	F	Tarde	No fumador
55	59	M	Tarde	Fumador (20)
56	24	F	Tarde	No fumador
57	14	M	Tarde	No fumador
58	50	F	Tarde	No fumador
59	36	M	Tarde	Fumador (15)
60	25	F	Tarde	Fumador (10)
61	32	M	Mañana	No fumador
62	49	F	Mañana	No fumador
63	41	M	Mañana	Fumador (20)
64	33	F	Mañana	No fumador
65	56	F	Tarde	No fumador
66	49	F	Tarde	No fumador
67	30	M	Tarde	No fumador
68	30	F	Tarde	Fumador (10)
69	22	M	Tarde	No fumador
70	43	F	Tarde	No fumador
71	29	F	Mañana	Fumador (15)

72	43	F	Tarde	No fumador
73	52	F	Tarde	No fumador
74	42	F	Tarde	No fumador
75	61	M	Tarde	No fumador
76	44	F	Tarde	No fumador
77	43	M	Tarde	No fumador
78	71	M	Tarde	Fumador (20)
79	25	M	Tarde	Fumador (10)
80	68	M	Tarde	No fumador
81	49	F	Mañana	No fumador
82	46	M	Mañana	No fumador
83	24	F	Mañana	No fumador
84	40	F	Mañana	No fumador
85	40	F	Tarde	No fumador
86	25	M	Tarde	Fumador (20)
87	49	M	Tarde	No fumador
88	45	F	Tarde	No fumador
89	36	M	Tarde	Fumador (20)
90	62	M	Tarde	No fumador
91	32	M	Mañana	No fumador
92	16	F	Mañana	No fumador
93	41	F	Mañana	No fumador
94	56	F	Mañana	No fumador
95	14	M	Mañana	No fumador
96	16	F	Mañana	No fumador
97	45	M	Tarde	No fumador
98	35	F	Tarde	Fumador (20)

99	54	F	Tarde	No fumador
100	34	M	Tarde	Fumador (40)
101	37	M	Tarde	Fumador (10)
102	31	F	Tarde	Fumador (10)
103	21	M	Mañana	Fumador (20)
104	47	F	Tarde	No fumador
105	31	F	Tarde	Fumador (5)
106	46	F	Tarde	No fumador
107	51	M	Tarde	Fumador (20)
108	26	F	Tarde	Fumador (20)
109	35	M	Tarde	Fumador (20)
110	53	F	Tarde	No fumador
111	41	M	Tarde	Fumador (20)
112	45	M	Tarde	Fumador (20)
113	29	F	Tarde	No fumador
114	66	M	Tarde	No fumador
115	48	F	Tarde	No fumador

(En esta tabla los números que aparecen entre paréntesis detrás de "Fumadores" significan el número de cigarrillos diario que como promedio fuma el individuo)

Las determinaciones realizadas durante la "mañana" se han llevado a cabo entre las 9 horas 30 minutos y las 11 horas 30 minutos, mientras que las determinaciones realizadas durante la "tarde" se han llevado a cabo entre las 17 horas 30 minutos y las 19 horas 30 minutos.

El mayor número de determinaciones en "sujetos normales" se ha efectuado con polvo de carbón vegetal y por ello el análisis del efecto de los parámetros citados - edad, sexo, ritmos circadianos y tabaco- sobre el transporte mucociliar nasal se hará basándose en estos resultados.

En la tabla 4 se recogen los quince casos estudiados con sacarina coloreada con azul de metileno.

Tabla 4: Normales. Sacarina-azul de metileno. n=15

<u>Caso</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>
1	30	F
2	50	M
3	77	F
4	35	F
5	25	F
6	50	M
7	12	F
8	42	M
9	69	M
10	31	F
11	41	M
12	32	M
13	14	F
14	23	M
15	54	F

En la serie de los 20 casos de sujetos normales estudiados con método radioisotópico debemos distinguir dos grupos :

- 1.-10 casos en los que el material a transportar ha sido el Tecnecio 99m pertecnectato
- 2.-10 casos en los que la sustancia a transportar ha sido la seroalbúmina marcada con el Tc99m

En las tablas 5 y 6 recogemos estos 20 casos.

Tabla 5: Normales. Tc99m pertecnectato. n=10

<u>Caso</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>
1	40	M
2	51	M
3	47	M
4	75	M
5	54	M
6	75	M
7	10	M
8	27	F
9	39	F
10	58	M

Tabla 6: Normales. Seroalbúmina marcada con Tc99m. n=10

<u>Caso</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>
-------------	-------------	-------------

1	37	M
2	54	M
3	42	M
4	57	F
5	30	F
6	16	F
7	30	F
8	63	M
9	61	F
10	49	M

Al hacer determinaciones en sujetos normales con estos métodos distintos hemos pretendido comparar la utilidad, facilidad de realización y rendimiento de cada método, así como observar si existen diferencias en la velocidad del transporte mucociliar al utilizar sustancias insolubles en el agua, y por tanto en las secreciones nasales, (caso del polvo de carbón vegetal y de la seroalbúmina ) y sustancias solubles en la secreción nasal (sacarina y Tc99m pertecnectato).

Con el estudio de estos 150 sujetos normales hemos establecido una serie de valores "normales" de transporte mucociliar nasal, que posteriormente utilizamos para establecer la comparación con valores obtenidos en situaciones patológicas o de manipulación de la mucosa nasal. Estos valores normales se refieren a cada uno de los

tres métodos empleados : Polvo de carbón vegetal; sacarina coloreada con azul de metileno; Tc99m pertecnectato y seroalbúmina marcada con Tc99m.

## B) RINOPATIA ALERGICA

Hemos estudiado un total de 40 enfermos diagnosticados de rino patía alérgica perenne en nuestra policlínica..A este diagnóstico se llegó a través de una historia clínica detallada, considerando como síntomas más importantes la obstrucción nasal, la rinorrea clara, el cosquilleo y escozor nasal y los estornudos. Se confirmó con las pruebas alérgicas objetivas tales como el PRICK y/o IgE RIA y RAST (Radio Alergo Sorbent Test). Sólo en tres de los cuarenta casos el enfermo ya llegó diagnosticado de su rino patía alérgica a nuestra policlínica mediante pruebas intracutáneas.

El PRICK es una prueba cutánea de punción y consiste en colocar una gota de solución del extracto en la piel y puncionar la superficie epidérmica con una lanceta o una aguja a través de la gota, haciendo un discreto movimiento hacia arriba (140). Esto logra introducir en la piel tres millonésimas partes de un mililitro. El extracto alérgico utilizado son soluciones glicerinadas de almacenamiento. Nosotros utilizamos los extractos alérgicos de laboratorios MERCK (Tabla 7 ). La lectura de la prueba se

Tabla 7 : Extractos alérgénicos usados en nuestro estudio para la realización del PRICK

CONTROLES		% , +	Polen de Arboles		% , +	Hongos		% , +
Solución fisiológica			108 Abedul <i>Betula sp.</i>	(010)		400 Alternaria tenuis	(044)	
Histamina			115 Aliso <i>Alnus glutinosa</i>	(010)		402 Botrytis cinerea	(044)	
NEZCLAS			129 Avellano <i>Corylus avellana</i>	-A- (010)		405 Cladosporium herb.	(044)	
Gramíneas		-A-	152 Chopó <i>Populus sp.</i>	(010)		406 Curvularia lunata	(044)	
Malezas			168 Olmo <i>Ulmus sp.</i>	(010)		407 Fusarium monilif.	(044)	
Flores			170 Sauce <i>Salix sp.</i>	(010)		408 Helminthosp. hal.	(044)	
Arboles I			100 Sicomoro <i>Acer sp.</i>	(011)		401 Aspergillus fumig.	(045)	
Arboles II			101 Acacia <i>Robinia pseudacacia</i>	(011)		410 Mucor mucedo	(045)	
Plumbras			116 Fresno <i>Fraxinus sp.</i>	(011)		412 Penicillium notatum	(045)	
Hongos I			132 Sauco <i>Sambucus nigra</i>	(011)		413 Pullularia pullulans	(045)	
Hongos II			142 Tilo <i>Tilia cordata</i>	(011)		414 Rhizopus nigricans	(045)	
Cereales			153 Plátano <i>Platanus orientalis</i>	(011)		416 Serpula lacrymans	(045)	
Men de Gramíneas			110 Haya <i>Fagus sp.</i>			403 Candida albicans		
01 Heno blanco <i>Holcus lanatus</i>	(006)		114 Roble <i>Quercus robur</i>			404 Chaetomium globos		
02 Grama <i>Dactylis glomerata</i>	(006)		118 Lila común <i>Syringa vulgaris</i>			409 Microsporium canis'		
03 Bállico <i>Lolium perenne</i>	(006)		136 Celindo <i>Phiadelfus coronarius</i>			411 Neurospora sitoph.		
07 Hierba tinotea <i>Phleum pratense</i>	(006)		139 Pino' <i>Pinus sp.</i>			415 Saccharomyces cerevisiae'		
08 Espiguilla <i>Poa pratensis</i>	(006)		151 Olivo <i>Olea europea</i>			417 Sporothrix schenkii'		
09 Cañuelas <i>Festuca pratensis</i>	(006)					419 Trichophyton mentagrophytes		
05 Grama común <i>Cynodon dactylon</i>						421 Ustilago tritici		
07 Cola de perro' <i>Cynosurus cristatus</i>								
05 Grama del Norte <i>Agropyron repens</i>								
00 Grama de olor <i>Anthoxanthum odoratum</i>								
06 Rasleros <i>Agrostis sp.</i>								
06 Bromo' <i>Bromus mollis</i>								
04 Cola de zorra' <i>Alopecurus pratensis</i>								
01 Caña común <i>Phragmites communis</i>								
Men de cereales								
01 Cebada <i>Hordeum vulgare</i>	(058)							
06 Avena <i>Avena sativa</i>	(058)							
07 Maíz <i>Zea mays</i>	(058)							
08 Centeno <i>Secale cereale</i>	-A- (058)							
07 Trigo <i>Triticum aestivum</i>	(058)							
Men de malezas								
06 Artemisa <i>Artemisia vulgans</i>	-A- (007)							
00 Ortiga <i>Urtica dioica</i>	(007)							
03 Parietaria <i>Parietaria judaica</i>	(007)							
04 Diente de león <i>Taraxacum officinale</i>	(007)							
00 Llantén <i>Plantago lanceolata</i>	-A- (007)							
00 Ambrosia <i>Ambrosia sp.</i>	(007)							
Men de flores								
00 Margarita San Miquel <i>Aster sp.</i>	(007)							
00 Crisantemo <i>Chrysanthemum sp.</i>	(007)							
00 Dahia <i>Dahlia sp.</i>	(007)							
00 Luda dorada <i>Solidago virgaurea</i>	(007)							
00 Margarita <i>Chrysanthemum leucant.</i>	(007)							
Bacterias								
901 Diplococcus pneumoniae								
902 Escherichia coli								
903 Haemophilus influenzae								
904 Klebsiella pneumoniae								
906 Neisseria catarrhalis								
907 Pseudomonas aeruginosa								
908 Proteus vulgaris								
909 Staphylococcus aureus								
910 Staphylococcus albus								
911 Streptococcus α hem.								
912 Streptococcus β hem.								
Epitellos								
304 Hamster								
306 Perro								
308 Conejo								
309 Gato								
311 Cobaya								
314 Caballo								
317 Vaca								
318 Lana de cordero								
321 Periquito								
Insectos								
651 Abeja								
655 Avispón								
661 Mosquito común'								
664 Avispa								
Harinas								
589 Harina de cebada'								
590 Harina de avena'								
593 Harina de maíz'								
596 Harina de centeno								
599 Harina de trigo								
Polvos diversos								
707 Polvo doméstico								
708 Polvo con ácaros								
709 Polvo de heno								
725 Dermatophagoides pl.								
726 Dermatophagoides farinae								
Diagnóstico:								
Provocación	<input type="checkbox"/>	Intracutánea	<input type="checkbox"/>					
prick	<input type="checkbox"/>	RAST	<input type="checkbox"/>	TLH	<input type="checkbox"/>	TTL	<input type="checkbox"/>	
Observaciones								

efectúa a los 10-15 minutos (reacción inflamatoria inmediata), ya que es la que tiene importancia clínica (140). La punción la efectuamos en el antebrazo y el número de cruces se establece comparando con el tamaño de la pápula provocada por la histamina a una concentración de 1 mgr/ml., que actúa como testigo positivo y la provocada por un testigo negativo (suero fisiológico). La graduación en cruces que utilizamos es la propuesta por el Standardization Committee of the Northern (Scandinavian) Society of Allergy. En todos los casos el enfermo dejó de tomarse compuestos que contienen antihistamínicos 7 días antes de realizar la prueba, ya que estos fármacos deprimen considerablemente la reactividad cutánea (140).

A muchos de los pacientes se les ha practicado también las prueba del IgE RIA y RAST. Con ellas se detectan, respectivamente, los valores de IgE total e IgE específica.

La detección de los valores de IgE total y específica se lleva a cabo con un método de radioinmunoensayo en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico. En los adultos no atópicos, el 84 % tienen un valor de IgE total por debajo de 25 KU/l., mientras que en los atópicos el 80 % tienen valores de más de 100 KU/l (140). El RAST nos permite desglosar los distintos alérgenos a los que el individuo resulta sensible en el PRICK (tabla 8 ), y este es el criterio fundamental para pedir la realización de esta prueba aunque no el único. El RAST puede confirmar una prueba



cutánea o reemplazarla en caso de que no se disponga de ningún extracto alergénico de calidad lo suficientemente buena. Este puede ser el caso en que existe una sospecha clínicamente bien fundada de alergia a algún alérgeno y con el PRICK no se puede demostrar.

Como podremos observar en las tablas 9 y 10, algunos de los valores del RAST no se cuantifican en cruces sino en cifras. Ello se debe a que últimamente los valores de RAST se tabulan numéricamente. La equivalencia de las cruces con las cifras es la siguiente :

.<0.35	-
.0.35-0.7	+
.0.7-3.5	++
.3.5-17.5	+++
.17.5-52.5	++++
.>52.5	+++++

Una vez establecido el diagnóstico, se ha realizado el estudio del transporte mucociliar nasal :

-En 30 pacientes mediante el uso del polvo de carbón vegetal. 17 de ellos se encontraban exentos de síntomas en el momento del estudio. 13 sufrían una sintomatología florida : estornudos, rinorrea y obstrucción nasal

-En 10 pacientes hemos usado el método radioisotópico de la seroalbúmina marcada con el Tc99m. Siete

de estos pacientes se encontraban exentos de síntomas y tres con sintomatología florida en el momento del estudio.

Como puede observarse en las tablas 9 y 10 en cada paciente hemos valorado los siguientes parámetros :

- Edad y sexo
- Tiempo de evolución de la enfermedad
- Valores de IgE y RAST
- Valores del PRICK
- Fase de la enfermedad : activa o inactiva

Para nuestro estudio sólo hemos considerado a enfermos con rinopatía alérgica perenne. No hemos establecido distinción entre la alergia a los diferentes alergenos. Cuando en las tablas 9 y 10 expresamos los valores de las pruebas alérgicas este valor es "el más alto o más reactivo" a alguno de los alergenos tasados, aunque puede ser positivo con menos "cruces" a otros alergenos. Una distinción fundamental, por lo que veremos más adelante, es la de si el enfermo se encuentra en fase activa (=con sintomatología florida) o inactiva (=asintomático).

Tabla 9 : Rinopatía alérgica. Transporte mucociliar nasal  
con polvo de carbón vegetal. n=30

<u>Caso</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>	<u>Evolución</u>	<u>IgE y RAST</u>	<u>PRICK</u>	<u>Fase</u> -----
1	23	F	5 años	68	+++	---- Inactiva
2	23	M	5 años	72	+++	---- Inactiva

3	26	M	3 años	186	++	+++	Inactiva
4	18	M	4 años	227	++	++++	Inactiva
5	30	F	3 años	144	---	----	Inactiva
6	16	M	2 años	197	+	++++	Inactiva
7	24	F	?	----	----	+++	Inactiva
8	17	F	>5 años	132	++	+++	Inactiva
9	50	F	35 años	1000	+++	----	Inactiva
10	32	F	7 años	----	++	+++	Inactiva
11	36	F	4 años	62	+	----	Inactiva
12	29	F	1 año	----	----	+++	Inactiva
13	34	F	?	Pruebas positivas		Inactiva	
14	20	M	>5 años	475	+	+++	Inactiva
15	60	F	?	----	----	+++	Inactiva
16	24	M	3 años	----	----	++++	Inactiva
17	53	M	3 años	31	----	++++	Inactiva
18	22	F	3 años	----	----	+++	Activa
19	18	F	>5 años	Pruebas positivas		Activa	
20	44	F	30 años	94	++	----	Activa
21	23	M	10 años	137	++	++	Activa
22	59	M	5 años	178	+	----	Activa
23	37	F	8 años	Pruebas positivas		Activa	
24	29	M	>5 años	232	++	++++	Activa
25	17	F	2 años	486	++	+++	Activa
26	26	M	>5 años	522	----	----	Activa
27	20	M	>5 años	475	++	+++	Activa
28	53	F	3 años	31	----	+++	Activa
29	22	M	7 años	12	----	+++++	Activa



30 18 M 1 año 887 +++ ++++ Activa

Tabla 10 : Rinopatía alérgica. Transporte mucociliar nasal con Seroalbúmina-Tc99m. n=10

Caso	Edad	Sexo	Evolución	IgE y RAST	PRICK	Fase
1	47	F	10 años	95 -	+++	Inactiva
2	37	F	2 años	414 5	----	Inactiva
3	38	M	1/2 año	128 14,4	+++++	Inactiva
4	27	F	3 años	326 +++	----	Inactiva
5	31	F	3 años	Pruebas positivas		Inactiva
6	17	F	1/2 año	766 17	++++	Inactiva
7	27	F	?	858 ++++	+++	Activa
8	56	F	1/2 año	83 -	++++	Inactiva
9	29	M	5 años	726 +	++++	Activa
10	18	M	1/2 año	887 17,5	++++	Activa

### C) RINOPATIA VASOMOTORA

Hemos estudiado un total de 30 enfermos diagnosticados en nuestra policlínica de rinopatía vasomotora. El diagnóstico clínico se hizo en base a la existencia de los siguientes síntomas (141) :

-Rinorrea acuosa perpetua o irregularmente espas-

médica.

-Crisis prolongadas de estornudos ante noxas inespecíficos.

-Obstrucción nasal alternante e intermitente.

Todo ello desencadenado por factores variados: físicos, emocionales, endocrinos o medicamentosos.

El estudio del transporte mucociliar nasal se realizó :

-En 25 pacientes usando el polvo de carbón vegetal

-En 5 pacientes usando Seroalbúmina-Tc99m

En las tablas 11 y 12 se recogen todos estos casos

Tabla 11 : Rinopatía vasomotora. Transporte mucociliar nasal con polvo de carbón vegetal. n=25

Caso Edad Sexo Pruebas alérgicas Evolución Tratamiento

1	37	M	IgE 18	>5 años	Ninguno
2	39	F	IgE 81 RAST -	1 año	Antihistamín.
3	21	F	----	2 años	Vasoconstric.
4	53	F	IgE 25 PRICK -	1 año	Antihistamín.
5	17	F	PRICK -	2 años	Cromoglicato disódico
6	64	F	----	8 meses	----
7	33	M	IgE 17	>5 años	----
8	64	F	----	8 meses	----
9	48	F	IgE 34	4 años	----

10	17	M	----	18 meses	----
11	37	F	IgE 38	>5 años	Antihistamin,
12	42	F	PRICK -	>5 años	----
13	24	M	Negativas	>5 años	----
14	29	F	----	6 meses	Antihistamin, Corticoides,
15	25	M	----	9 años	Antihistamin Corticoides
16	33	F	----	>5 años	Caustia hace 17 meses, Anti- his, Vasocons,
17	19	F	IgE 23	>5 años	Neurectomía vidiano 1 mes
18	26	F	----	1 año	Septoplastia 9 meses
19	43	M	IgE 22	>5 años	----
20	27	M	----	8 años	Antihistamin,
21	42	M	----	>5 años	----
22	37	F	----	>5 años	----
23	48	M	----	>5 años	Caustia 10 año Antihistamin,
24	49	F	IgE 34	>5 años	Antihistamin,
25	33	M	IgE 61	5 años	Caustia 3 años

Tabla 12 : Rinopatía vasomotora. Transporte mucociliar  
nasal con Seroalbúmina-Tc99m. n=5

Caso Edad Sexo Pruebas alérgicas Evolución Tratamiento

1	36	M	PRICK -	>5 años	----
2	27	M	IgE 16	2 años	Vasoconstric, Antihistamín,
3	15	M	----	1 año	Antihistamín,
4	41	F	PRICK -	>5 años	Vasoconstric,
5	33	F	----	>5 años	Vasoconstric,

Como puede observarse en las tablas anteriores  
en cada paciente hemos valorado :

- Edad y sexo
- Pruebas alérgicas
- Tiempo de evolución de la enfermedad
- Tratamiento.

En todos los casos estudiados habían  
transcurrido, como mínimo 24 horas, tras la aplicación de  
vasoconstrictores nasales

#### **D) RINITIS VIRICA AGUDA**

Hemos estudiado el tiempo de transporte mucociliar nasal en 15 enfermos con un cuadro de resfriado común .

En todos ellos hemos usado el polvo de carbón vegetal y en todos los casos la enfermedad se encontraba en fase de estado, con rinorrea y obstrucción nasal, sensación de quemazón faríngea y la sintomatología asociada de fiebre o febrícula y mal estado general. Estos pacientes no presentaban ninguna otra particularidad. Todos ellos eran sujetos sanos fuera de este cuadro y clínicamente no existía sospecha de otra posible complicación.

Aunque todos ellos llevaban un tratamiento sintomático a base de ácido acetilsalicílico, antihistamínicos y descongestionantes, ninguno había usado vasoconstrictores nasales, por lo menos en las 24 horas anteriores a la realización de la prueba.

#### **E) LARINGUECTOMIZADOS (Laringuectomía total)**

Hemos estudiado el transporte mucociliar nasal de 31 pacientes sometidos a laringuectomía total por neoplasia laríngea. Estos enfermos cumplían las siguientes condiciones :

a) No tenían sintomatología nasal ni faríngea en el

momento de realizar la prueba ni en los días precedentes.

b) Carecían de antecedentes de enfermedad nasofaríngea. Todos habían sido fumadores.

c) Carecían de antecedentes alérgicos.

En todos los casos hemos usado el polvo de carbón vegetal para calcular el tiempo de transporte mucociliar nasal

En la siguiente tabla aparecen todos los casos, en los que hemos valorado :

- Edad y sexo
- Tiempo transcurrido tras la laringuectomía
- Radioterapia postoperatoria

Tabla 13 : Laringuectomizados. Transporte mucociliar nasal con polvo de carbón vegetal. n=31

Caso Edad Sexo Tiempo tras laringuectomía Radioterapia

1	69	M	42 meses	56 Gy
2	78	M	28 meses	58 Gy
3	73	M	7 meses	55 Gy
4	63	M	78 meses	No
5	68	M	63 meses	No
6	63	M	72 meses	56 Gy
7	76	M	4 meses	57 Gy
8	64	M	98 meses	60 Gy

9	74	M	168 meses	58 Gy
10	58	M	24 meses	No
11	80	M	27 meses	62 Gy
12	71	M	73 meses	No
13	65	M	14 meses	54 Gy
14	36	M	55 meses	56 Gy
15	63	M	168 meses	No
16	68	M	50 meses	No
17	62	M	98 meses	60 Gy
18	60	M	4 meses	54 Gy
19	65	M	31 meses	58 Gy
20	58	M	52 meses	No
21	61	M	41 meses	61 Gy
22	62	M	1 mes	No
23	59	M	5 meses	54 Gy
24	69	M	5 meses	56 Gy
25	62	M	22 meses	56 Gy
26	58	M	72 meses	61 Gy
27	80	M	26 meses	61 Gy
28	43	M	10 meses	54 Gy
29	70	M	6 meses	No
30	62	M	23 meses	64 Gy
31	75	M	8 meses	54 Gy

## F) RECIÉN NACIDOS

El realizar estudios de transporte mucociliar nasal en recién nacidos se planteó ante el caso de un recién nacido con Síndrome de Kartagener. Era necesario tener un patrón de normalidad, por lo que a través del Departamento de Pediatría de este Hospital, con el consentimiento de los padres, practicamos un tránsito mucociliar nasal a diez recién nacidos sanos que permanecían ingresados para observación.

Los recién nacidos estudiados tenían menos de 28 días de vida. Los diez recién nacidos carecían de cualquier patología en el momento del examen y no habían sido objeto de intubación nasotraqueal. Ninguno de ellos recibía medicación en el momento del estudio y el motivo del ingreso había sido la observación por distintos problemas. En cada uno de los diez casos hemos valorado :

- Forma de nacimiento
- Test de APGAR
- Edad gestacional
- Peso al nacimiento
- Edad actual (en el momento del examen)
- Motivo de ingreso
- Reanimación o no
- Medicación recibida
- Otros

En la tabla siguiente se recogen los diez casos con los parámetros que hemos analizado resumidos.

Tabla 14 : Recién nacidos normales. Transporte mucociliar nasal con Seroalbúmina-Tc99m. n=10

Caso Edad/Sexo Edad gestacional Reanimación APGAR Nacimiento

1	1 día/M	280 días	No	8/10	P.espont.
2	6 días/M	295 días	Sí	2/7	Cesárea
3	20 días/M	238 días	No	8/10	P.espont.
4	27 días/M	274 días	No	10/10	Cesárea
5	1 día/M	289 días	No	7/7	P.espont.
6	3 días/F	255 días	No	9/10	P.inducid
7	14 días/F	248 días	No	9/10	P.espont.
8	21 días/M	233 días	No	9/10	P.espont.
9	4 días/M	294 días	No	9/10	Cesárea
10	10 días/M	274 días	No	9/10	P.espont.

Como podemos observar sólo hay un caso que requirió reanimación e intubación orotraqueal durante una hora. Los estudios se realizaron con el método de la Seroalbúmina-Tc99m.

El test de APGAR se practicó al minuto y a los cinco minutos del nacimiento, por lo que una expresión en la tabla de 8/10 por ejemplo correspondería a :

-APGAR al 1 minuto = 8

-APGAR a los 5 minutos = 10

Este test nos indica la vitalidad del niño acabado de nacer mediante la valoración de cinco parámetros, por lo que es de gran interés (142).

La suma total de los puntos obtenidos significa :

- 8 a 10 : estado muy bueno o bueno
- 5 a 7 : daño evidente
- 0 a 4 : daño grave hasta muy grave

#### Esquema del APGAR

Síntoma	Valor en puntos		
	0	1	2
<i>Actividad cardíaca</i>	<i>Nula</i>	<i>&lt;100/min</i>	<i>&gt;100/min</i>
<i>Respiración</i>	<i>Nula</i>	<i>lenta, irregular jadeante</i>	<i>buena, vigorosa, lloriqueo</i>
<i>Tono muscular</i>	<i>Débil</i>	<i>escaso movim. extremidades</i>	<i>movimiento activo</i>
<i>Excitabilidad</i>	<i>Nula</i>	<i>gestos faciales</i>	<i>tos, estornudo</i>
<i>Color piel</i>	<i>Pálido azulado</i>	<i>cuerpo rosado extremidades azuladas</i>	<i>totalmente sonrosado</i>

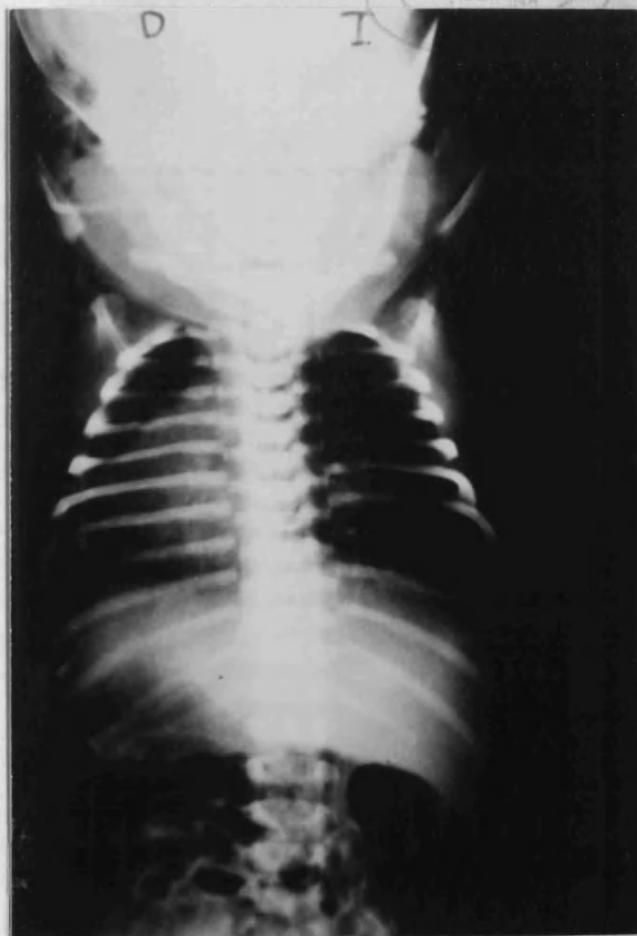
### G) SÍNDROME DE KARTAGENER

Al niño con el Síndrome de Kartagener se le hicieron tres cálculos de la velocidad de transporte mucociliar nasal en tres momentos distintos para confirmar los resultados : a los 10 días del nacimiento, a los 23 días y a los 90 días.

Se trata del hijo de una primípara, de 42 semanas de gestación (290 días) que nació de un parto inducido por una rotura de membranas cuatro horas antes del nacimiento. Como antecedente de interés se señala una abuela con "bronquitis crónica" de etiología desconocida. El peso al nacimiento fue de 3.500 grs. y el APGAR de 8/10. Quedó ingresado en el centro neonatal del Hospital Clínico por distres respiratorio. A la auscultación se detectaron estertores subcrepitantes en base de pulmón izquierdo. Con la exploración radiográfica se diagnosticó de bronconeumonía de lóbulo medio izquierdo y situs inversus completo : Imagen cardíaca en espejo, P negativa en DI, hígado a la izquierda y bazo a la derecha (Figura 14 ). En el estudio cardiológico se descartó una cardiopatía.

Se planteó entonces el diagnóstico de Síndrome de Kartagener por lo que se realizó un estudio del transporte mucociliar nasal con Seroalbúmina-Tc99m y un estudio ultraestructural de los cilios nasales, con lo cual el diagnóstico quedó establecido de manera definitiva. La evolución de la bronconeumonía fue muy tórpida, aunque con el

Figura 14: Radiografía posteroanterior de tórax del recién nacido con Síndrome de Kartagener. Se aprecia el "situs inversus" completo.



tratamiento medicamentoso y la fisioterapia respiratoria la evolución fue favorable. Actualmente el niño está bien, aunque según refieren los padres se encuentra "permanentemente resfriado"

#### H) VALORACION DEL EFECTO DEL pH

Intentando averiguar si las variaciones del pH normal de la secreción nasal (pH normal = 7.42-7.57, según P. Buffe y cols. (68)) influían en la velocidad de transporte mucociliar nasal, determinamos el tiempo de transporte mucociliar nasal en 20 individuos "normales" mediante el polvo de carbón vegetal. En una de las fosas nasales colocamos el polvo de carbón vegetal sin manipulación alguna y en la otra fosa nasal tras depositar con un cuenta-gotas 0.2 ml. de la solución del pH a estudiar :

-En 10 individuos la solución tenía un pH ácido respecto al del moco nasal : pH=6.8.

-En otros 10 individuos la solución tenía un pH básico respecto al del moco nasal : pH=8.

Todos estos individuos cumplían las condiciones de normalidad expuestas en el apartado "sujetos normales".

En las tablas 15 y 16 se recogen todos los casos.

Tabla 15 : Transporte mucociliar nasal con polvo de carbón vegetal. Efecto del pH. pH=6.8. n=10

<u>Caso</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>
1	29	F
2	43	F
3	52	F
4	42	F
5	61	M
6	44	F
7	43	M
8	71	M
9	25	M
10	68	M

Tabla 16 : Transporte mucociliar nasal con polvo de carbón vegetal. Efecto del pH. pH=8. n=10

<u>Caso</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>
1	32	M
2	49	F
3	41	M
4	33	F
5	56	F
6	49	F
7	30	M
8	30	F
9	22	M
10	65	F

I) VALORACION DEL EFECTO DE FARMACOS: LIDOCAINA,  
TETRACAINA Y OXIMETAZOLINA

Para averiguar si ciertos fármacos usados frecuentemente en la cirugía nasal como anestésicos tópicos (caustia de cornetes, polipectomía y exploración nasal) y como medicación nasal local (vasoconstrictores) afectaban el transporte mucociliar nasal, estudiamos a 40 individuos que cumplían las condiciones de normalidad expuestas en el apartado "sujetos normales". En todos los casos hemos usado el polvo de carbón vegetal como método de estudio, que colocábamos sin manipulación alguna en una de las fosas nasales y en la otra tras depositar la solución del fármaco a estudiar.

Los fármacos que hemos estudiado son :

- Dos anestésicos locales : lidocaína y tetracaína.
- Un vasoconstrictor local : oximetazolina.

En las tablas 17, 18 y 19 se recogen todos los casos estudiados :

Tabla 17 : Transporte mucociliar nasal con polvo de carbón vegetal. Influencia de la lidocaína. n=10

<u>Caso</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>
1	49	F
2	24	F
3	40	F
4	40	F
5	25	M
6	49	M
7	45	F
8	63	M
9	62	M
10	46	M

Tabla 18 : Transporte mucociliar nasal con polvo de carbón vegetal. Influencia de la tetracaína. n=12

<u>Caso</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>
1	45	M
2	32	M
3	16	F
4	41	F
5	56	F
6	14	M
7	35	F
8	16	F
9	54	F
10	34	M

11	37	M
12	31	F

Tabla 19 : Transporte mucociliar nasal con polvo de carbón vegetal.Efecto de la oximetazolina  
n=18

<u>Caso</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>
1	47	F
2	31	F
3	48	F
4	46	F
5	21	M
6	51	M
7	66	M
8	26	F
9	35	M
10	53	F
11	41	M
12	45	M
13	29	F
14	48	F
15	32	F
16	33	F
17	20	F
18	22	F

## MÉTODOS

### A) CONDICIONES AMBIENTALES DE REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS

Todas las determinaciones realizadas con polvo de carbón vegetal y con la sacarina coloreada se han llevado a cabo en un semisótano del Hospital Clínico de Valencia. La temperatura y humedad ambientales han sido determinadas en el momento de realizar cada uno de los estudios mediante un termómetro y un higrómetro (Figura 15 ).

Estos dos parámetros no ha sido constantes, ya que las medidas no se han llevado a cabo en una cámara aislada donde pudiésemos decidir nosotros la temperatura y humedad, pero siempre se han mantenido dentro de los límites siguientes :

- a) Temperatura : entre 21 y 32º centígrados
- b) Humedad relativa : entre el 68 y el 86 %

El horario de realización de las pruebas ha sido :

- a) Entre las 9 horas 30 minutos y las 11 horas  
30 minutos (= "mañanas")

Figura 15 : Termómetro e higrómetro utilizados para conocer la temperatura y humedad relativa ambientales



b) Entre las 17 horas 30 minutos y las 19 horas 30 minutos (= "tardes").

La distribución horaria de los casos es la siguiente :

1.-Sujetos normales :

- "Mañanas" : 57 casos, 42 con polvo de carbón vegetal y 15 con sacarina coloreada.

- "Tardes" : 73 casos, todos estudiados con polvo de carbón.

2.-Rinopatías alérgica y vasomotora. Todas las determinaciones se han realizado por las "mañanas".

3.-Rinitis vírica aguda. Todas las determinaciones se han practicado por las "mañanas".

4.-Laringectomizados : por las "mañanas".

5.-Estudio del efecto del pH y fármacos : por las "mañanas".

Las determinaciones efectuadas con el método radioisotópico se han ejecutado en un sótano del Hospital Clínico de Valencia donde se halla instalada la gammacámara del Servicio de Medicina Nuclear. En este caso la temperatura y humedad ambientales han sido constantes, ya que en este Servicio es necesario mantener unas condiciones ambientales adecuadas para el buen funcionamiento de los diversos instrumentos allí instalados.

-Temperatura : 25 ° centígrados

-Humedad relativa : 62 %

El horario de práctica de la prueba ha sido entre las 12 horas y las 13 horas 30 minutos.

## B) SUSTANCIAS UTILIZADAS COMO TRAZADORES

-Polvo de carbón vegetal

-Sacarina coloreada con azul de metileno

-Radioisótopos

.Tc99m pertecnectato

.Seroalbúmina marcada con Tc99m

### 1.- Polvo de carbón vegetal

El polvo de carbón vegetal o "carbo vegetalis" o carbón de madera o carbón de leña se prepara calentando al rojo, en crisol de barro, pedazos de tallos jóvenes de álamo, de tilo u otra madera no resinosa, privados de la corteza, rellorando los huecos con arena lavada, tapando el crisol y manteniendo la temperatura hasta que no salgan humos. Los pedazos resultantes de carbón, después de enfriados, se limpian, se pulverizan, se pasa el polvo por el tamiz número 2, se lava con agua y por fin se deseca (143).

Se trata de un polvo negro, inodoro, insípido, exento de materia arenosa, insoluble en agua y en los disolventes

generalmente empleados, atóxico, que no se absorbe vía intestinal y que tiene una densidad de 1.6 (143).

El tamaño de las partículas depositadas en la nariz oscilaron entre 1 y 20  $\mu$  de diámetro (medido por comparación en un Hemocitómetro ), por lo que resulta bastante irregular, seguramente por la agregación de las pequeñas partículas en una masa.

El peso total de la sustancia depositada en la nariz en cada determinación fue de menos de 100 microgramos. pesado en una báscula de precisión Mettler H100.

Mediante esta sustancia hemos medido el tiempo de transporte mucociliar nasal en 276 casos.

## 2.- Sacarina coloreada con azul de metileno

La sacarina es un sólido cristalino unas 550 veces más dulce que el azúcar. Es casi insoluble en el agua, de ahí que se use en forma de sal sódica, que es muy soluble en el agua. Nosotros hemos utilizado la forma de sal sódica coloreada con azul de metileno. Dicha mezcla ha sido realizada en el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico. Desconocemos el tamaño exacto de las partículas y el peso total depositados, pero ciertamente ambos parámetros se encuentran dentro de los límites calculados para el polvo de carbón vegetal. Con ella hemos efectuado 15 mediciones y hemos pretendido comparar los resultados obtenidos con ella y con el polvo de carbón vegetal.

### 3.- Radioisótopos

El pertecnectato (Tc99m) lo hemos usado en 10 sujetos normales. Esta sustancia constituye una solución isotónica con ClNa al 0.9 % y por tanto soluble en el agua y en la capa de moco nasal ( 24), en contraposición con los macroagregados de albúmina que no se disuelven en el moco.

El Tecnecio 99 metaestable (Tc99m) se obtiene por desintegración del Molibdeno99, que tiene una vida media de 2.78 días, el cual se desintegra por la emisión de radiaciones  $\beta$  de 1.23 MeV y pasa en un 82 % a Tc99m y el resto a Tc99 fundamental. El Tc99m emite un fotón (radiación  $\gamma$ ) de 14 KeV y tiene una vida media de 6.05 horas, convirtiéndose en Tc99 fundamental, que se desintegra lentamente en  $2 \times 10^5$  años pasando a Rutenio 99 tras la emisión de radiación  $\beta$ .

La cantidad de solución aplicada en cada determinación fue de 0.01 mililitros, medidos mediante una micropipeta que servía a su vez de aplicador. La radioactividad emitida por la sustancia aplicada era medida antes de cada determinación mediante un calibrador de isótopos Carpintec CRC-10 (Figura 16), siendo de 25 microcurios (25  $\mu$ Cu).

El sistema de detección utilizado comporta una gammacámara Acticamera CGR asociada a un ordenador IMAC modelo 7310.

Figura 16 : Calibrador de isótopos utilizado para conocer la radioactividad emitida por la sustancia empleada como trazador



Los macroagregados de albúmina marcados con Tc99m los hemos utilizado en los 36 casos restantes. El nombre del compuesto comercial es "Amerscan Pulmonate II Technetium Agent". La cantidad de sustancia depositada utilizando la misma micropipeta fue también de 0.01 mililitros y la dosis de 25 microcurios, medidos en el mismo calibrador.

El tamaño de estos agregados es tal que no menos del 80 % está entre 10 y 60  $\mu$  de diámetro, no sobrepasando ninguno las 100 $\mu$ . Se usan normalmente para la realización de escintigrafías pulmonares. Cada vial contiene los siguientes componentes :

- 0.3 mgrs. de macroagregados de albúmina humana
- 16  $\mu$ grs. de Stannous tin
- 6.2 mgrs. de cloruro de sodio
- 0.063 mgrs de Poloxamer 188

Los macroagregados de albúmina se comportan como una sustancia insoluble que permanece sobre la capa de gel del moco, reproduciendo así las condiciones fisiológicas de tránsito (143).

$$V = 0,01 \text{ ml.} = 10 \text{ microlitros} = 10 \text{ mm}^3$$

$$V = \frac{4}{3} \pi r^3$$

$$r = \sqrt[3]{\frac{3 \cdot V}{4 \pi}} = 1,34 \text{ mm.}$$

Conociendo el volumen de la gota depositada, podemos averiguar cuál es el tamaño de la misma, que, aplicando la fórmula precedente, resulta tener un radio de 1.34 mm.

### C) SUSTANCIAS UTILIZADAS PARA INDUCIR VARIACIONES EN EL TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL

#### C.1.-Soluciones de pH distinto al nasal :

Utilizamos una solución tampón de fosfato sódico bibásico ( $\text{PO}_4\text{Na}_2\text{H}$ ) 0.5 molar, proporcionada por la cátedra de Bioquímica y Fisiología de la Facultad de Medicina de Valencia, a un pH de 6.8 en 10 casos (=ácido) y de pH 8 en otros 10 casos (=básico). En todos los casos hemos usado el polvo de carbón vegetal.

#### C.2.-Anestésicos locales : Lidocaína y tetracaína

C.2.1.- Lidocaína.-Utilizamos lidocaína al 1% en agua destilada con un pH de 6.8 proporcionada por el Servicio de Farmacia de este Hospital. Estudiamos 10 casos con polvo de carbón vegetal.

C.2.2- Tetracaína.-Utilizamos tetracaína al 1% que nos proporciona el Servicio de Farmacia de este Hospital en una solución de pH 3.5 que lleva la siguiente composición :

.tetracaína

.ácido benzoico

.Metabisulfito sódico

Estudiamos 10 casos con polvo de carbón vegetal.

Los anestésicos locales utilizados se caracterizan farmacológicamente porque bloquean la conducción nerviosa cuando se aplican localmente al tejido nervioso a concentraciones adecuadas (145). Actúan sobre cualquier parte del tejido nervioso y sobre cualquier tipo de fibra nerviosa (sensitiva o motora). Su acción es reversible. El mecanismo de acción consiste en que impiden la conducción y producción del impulso nervioso. Su principal lugar de acción se lleva a cabo en la membrana celular y al parecer hay poca acción directa de importancia fisiológica sobre el axoplasma. Bloquean la conducción disminuyendo e impidiendo el gran aumento transitorio de la permeabilidad de la membrana a los iones de sodio que se produce por una ligera despolarización de la membrana.

La aplicación en la nariz de las soluciones de pH 6.8 y 8 así como la de los anestésicos locales lidocaína y tetracaína se efectuó mediante un cuentagotas, de forma que cada gota contiene 0.1 mililitros de la solución. Nosotros aplicamos en todos los casos dos gotas, es decir, 0.2 ml. que depositábamos sobre la cabeza del cornete inferior, con la cabeza del enfermo en extensión para que el líquido se extendiese hacia atrás a lo largo del cornete, por donde más tarde debía circular el polvo de carbón.

C.3.- Vasoconstrictores nasales : Oximetazolina (Rinofol<sup>®</sup>).-La oximetazolina es el vasoconstrictor nasal más usado actualmente ya que tiene una serie de ventajas sobre otros vasoconstrictores tales como (146):

*-actividad vasoconstrictora prolongada*

*-escasa hiperemia reactiva*

*-no produce taquifilaxia*

Desde el punto de vista farmacológico (147) es una droga simpaticomimética miscelánea que se usa como vasoconstrictor local. Químicamente es un derivado de la imidazolina. Su actividad es predominantemente la estimulación de los receptores  $\alpha^2$ .

El compuesto comercial utilizado por nosotros es el Rinofol, de laboratorios Hosbon, que contiene los siguientes elementos por cada 10 cc :

-Clorhidrato de oximetazolina	5 mgrs.
-Excipiente :	
.Cloruro de Benzalconio	1 mgrs.
.Cloruro sódico	48.9 mgrs
.Fosfato disódico	14.2 mgrs
.Fosfato monosódico	68 mgrs.

El producto se aplica con un pulverizador dirigiendo el pulverizado hacia el cornete inferior. La cantidad de sustancia activa (clorhidrato de oximetazolina) que se aplica en una pulverización depende de diversos factores : presión en el momento de la aplicación, posición más o menos vertical

del frasco, etc., pero de forma aproximada en una pulverización salen entre una y dos gotas del producto, resultando que en esta pulverización la cantidad de producto activo aplicado oscila entre 0.0165 y 0.033 mgrs.. Nosotros aplicamos una sola pulverización en la fosa nasal a estudiar.

Hemos practicado 18 determinaciones en 18 individuos distintos con polvo de carbón vegetal.

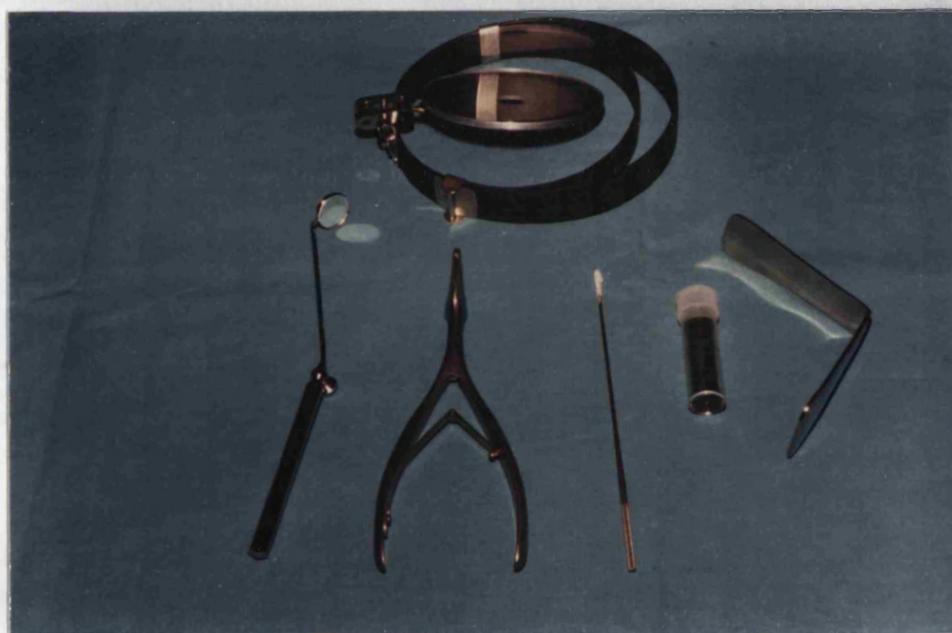
#### D) METODOS DE MEDIDA DEL TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL

Las cuatro sustancias que hemos empleado como material a transportar -polvo de carbón vegetal, sacarina coloreada con azul de metileno, Tc99m pertecnectato y seroalbúmina-Tc99m- han sido colocadas en el mismo punto de la mucosa nasal : en la superficie superior del cornete inferior, aproximadamente a una distancia entre 0.5 y 1.5 cms. por detrás del extremo anterior del cornete , lugar de mayor flujo aéreo inspiratorio (21). Los siguientes pasos del estudio y medida ya dependen de la sustancia utilizada.

D.1) Medida del tiempo de transporte con el polvo de carbón vegetal :

En la figura 17 se muestran los elementos necesarios para efectuar la medida del tiempo de transporte mucociliar nasal con polvo de carbón vegetal : el espejo de Clark y una fuente de iluminación; el polvo de carbón

Figura 17 ; Elementos empleados en el cálculo del tiempo de transporte  
mucociliar nasal con polvo de carbón vegetal



vegetal; un depresor lingual; un portaalgodones; un rinoscopio y un espejillo de cavum. El espejillo de cavum es necesario para efectuar un rinoscopia posterior previa a la medición en busca de un cavum normal, pero no lo hemos usado directamente para efectuar la medida.

Básicamente hemos seguido el método usado recientemente por Passali y cols. (23), aunque introduciendo una serie de modificaciones para mejorarlo, que consiste en: por medio de un portaalgodones se coge una pequeña cantidad de polvo de carbón vegetal (menos de 100  $\mu$ grs. en este caso) y es colocado sobre el punto descrito. Es decir, con el portaalgodones "manchado" con polvo de carbón tocamos muy suavemente este punto de la mucosa nasal, de forma que este contacto mecánico no altere la superficie ciliar (Figura 18). El sujeto se coloca sentado en una silla de exploración otorrinolaringológica. Seguidamente practicamos, con un depresor lingual, faringoscopias a intervalos de un minuto hasta que vemos aparecer el carbón en la faringe.

Para evitar que los movimientos deglutorios arrastren las partículas de carbón y enmascaren la prueba, le indicamos al sujeto explorado que no debe tragar hasta después de efectuado cada examen. En el momento de depositar el carbón en la fosa nasal el individuo debe hacer una pausa respiratoria para que con la corriente inspiratoria no se arrastre el polvo y sólo sean las partículas adheridas al moco las que queden como marcadores. Inmediatamente después de colocar el carbón practicamos una faringoscopia, si observamos

Figura 18 ; Colocación del trazador en el punto elegido de la fosa nasal



alguna partícula de polvo de carbón en faringe damos la prueba por terminada y no válida, puesto que ello significaría que esas partículas han llegado vía respiratoria y no arrastradas con la secreción nasal.

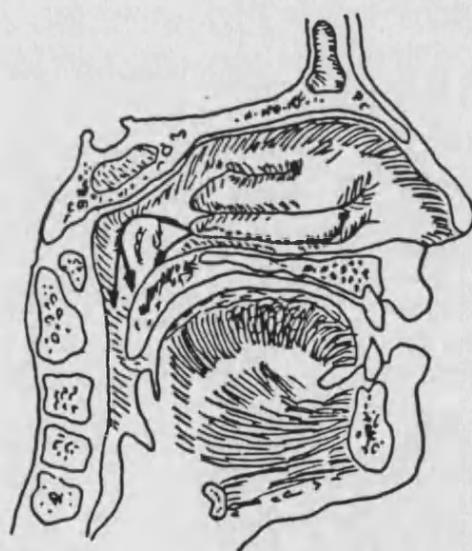
Cada vez que afectuamos la faringoscopia con el depresor lingual le indicamos al paciente que pronuncie la palabra "a". De esta forma el paladar blando asciende y podemos observar las partículas negras de carbón en el límite de la zona ciliada del cavum (40). Con ello conseguimos averiguar el tiempo de transporte mucociliar antes de que el polvo llegue a la zona no ciliada. Mientras se realiza la prueba el sujeto debe respirar normalmente por la nariz sin hacer inspiraciones bruscas.

El tiempo de transporte mucociliar es el lapso de tiempo transcurrido entre el momento de la colocación del polvo de carbón en el cornete inferior y el momento en que aparece en la faringe.

En todos los casos, al practicar una rinoscopia durante el desarrollo de la prueba hemos observado que las partículas de carbón se dirigen oblicuamente hacia abajo y atrás para introducirse en el meato inferior, punto en el que los cilios están más preservados y la corriente de moco es más efectiva (figura 19).

El marcador aparece siempre en la hemifaringe homolateral a la fosa nasal en la que se ha colocado, insinuándose por detrás del extremo más superior del pilar posterior amigdalino homolateral. Por ello, en casos con

Figura 19 : Recorrido del trazador en nuestro experimento a lo largo del cornete y meato inferiores



una gran hipertrofia de amígdalas palatinas la visión es dificultosa. Los casos en que no hemos estado seguros del momento de la aparición del carbón por éste u otros motivos han sido desechados.

El hecho de que el carbón aparezca siempre por la hemifaringe homolateral a la fosa nasal explorada nos ha sido muy útil para practicar el estudio con las sustancias cuyo efecto sobre el flujo mucoso pretendíamos investigar : soluciones de pH distinto al de la secreción nasal, anestésicos locales y vasoconstrictores nasales. Para llevar a cabo estas medidas colocábamos en una fosa el polvo de carbón en la forma descrita y en la otra fosa nasal hacíamos lo mismo pero tras poner dos gotas o una pulverización de la sustancia a estudiar. Posteriormente practicábamos la faringoscopia minuto a minuto observando así si existía alguna diferencia entre el tiempo de aparición del carbón en las dos hemifaringes. Cuantificando esta diferencia en minutos y aplicándole el análisis estadístico, establecemos si esta diferencia es o no estadísticamente significativa.

En el caso de las soluciones de pH y de los anestésicos locales, el carbón lo aplicábamos a la fosa nasal inmediatamente tras instilar la sustancia objeto de estudio. Pero en el caso de vasoconstrictor hemos realizado el estudio a tiempos distintos tras la colocación del fármaco :

-3 casos : estudio inmediato.

-1 caso : estudio a los 5 minutos

-3 casos : estudio a los 10 minutos

-6 casos : estudio a los 15 minutos

-5 casos : estudio a los 30 minutos.

Con ello hemos pretendido averiguar si existe una adaptación del sistema mucociliar a la vasoconstricción y a la hipoxia relativa causada por ella.

#### D.2.-Medida del tiempo de transporte con sacarina

coloreada con azul de metileno:

Con esta sustancia hemos procedido exactamente de la misma forma que con el polvo de carbón vegetal : colocando el marcador, (sacarina coloreada) en el mismo punto, con los mismos elementos y con el sujeto en la misma posición. El tiempo de transporte mucociliar nasal se calcula de forma distinta : en este caso es el lapso de tiempo transcurrido entre el momento de la colocación del polvo de carbón en el cornete inferior y el momento en el que el sujeto nos informa que tasta dulce. A partir de este momento practicamos faringoscopias cada minuto hasta ver aparecer el color azul de la sacarina coloreada en la faringe. Al paciente es necesario explicarle bien la prueba para que conteste correctamente y sea lo más objetivo posible.

#### D.3.-Medida de la velocidad de transporte con radio-

isótopos :

Proctor y Wagner (138) fueron los primeros que utilizaron este método de estudio del flujo mucoso nasal. En

Figura 20 ; Elementos utilizados en el cálculo del transporte mucociliar nasal con radioisótopos



nuestro estudio hemos seguido la misma sistemática que Karja y cols. (148), aunque con algunas modificaciones.

Los elementos utilizados para realizar esta medida son los siguientes :

- Una fuente de luz, el espejo de Clark, un rinoscopio y una micropipeta de 0.01 mililitros (Figura 20).

- Una gammacámara como sistema de detección, en nuestro caso una gammacámara CGR (Figura 21).

- Un ordenador conectado a la gammacámara para efectuar y reproducir las medidas y las imágenes. En nuestro caso un ordenador IMAC 7310 (Figura 22).

Con la micropipeta colocamos el marcador en la fosa nasal y en el punto descrito. El sujeto a estudiar se coloca inmediatamente bajo la gammacámara en decúbito supino y con la cabeza girada 90°, de forma que la fosa nasal a estudiar quede por encima y a escasa distancia de la gammacámara (a unos 8 cm.), circunstancia necesaria para una buena recogida de imágenes y que nos permite obviar el efecto de la gravedad sobre el transporte. El individuo debe permanecer inmóvil en esta posición durante el desarrollo de la prueba (Figura 23).

En el caso de los recién nacidos estudiados con este método, para su mejor manejo se colocaron sobre la gammacámara, en decúbito prono y con la cabeza girada de forma que la fosa nasal a estudiar quede apoyada sobre la misma. Ello nos permite, además, que el niño siga dormido

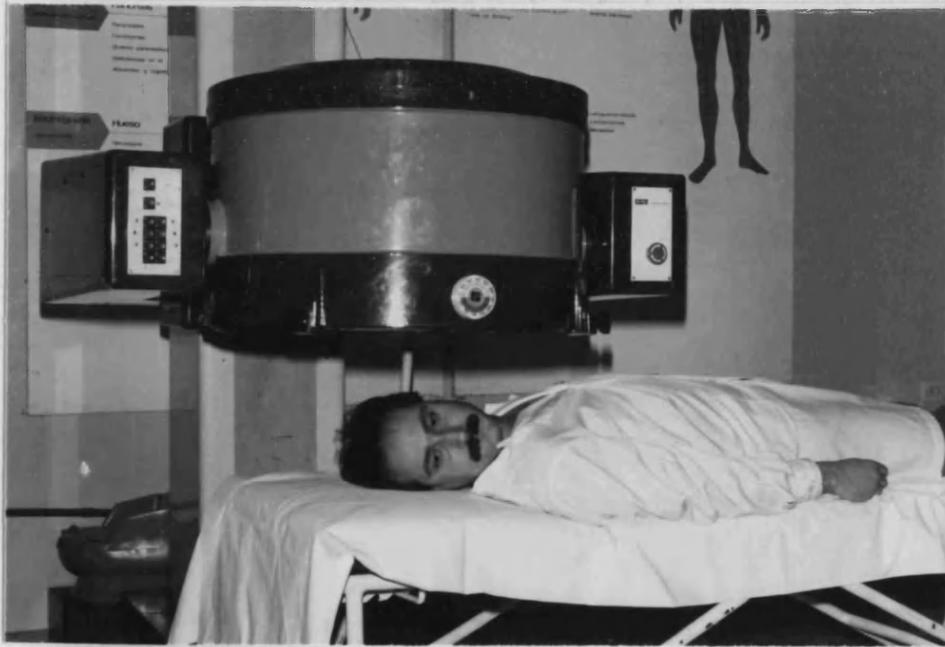
Figura 21 : Gammacámara utilizada como sistema de detección en las mediciones con radioisótopos



Figura 22 ; Ordenador utilizado para calcular la velocidad de progresión  
del trazador en nuestras mediciones con radioisótopos



Figura 23 : Posición que debe adoptar el sujeto al que se le efectúa el cálculo de la velocidad de transporte mucociliar nasal con radioisótopos



mientras se efectúa la prueba, lo cual es casi necesario para que permanezca inmóvil y la medida resulte adecuada.

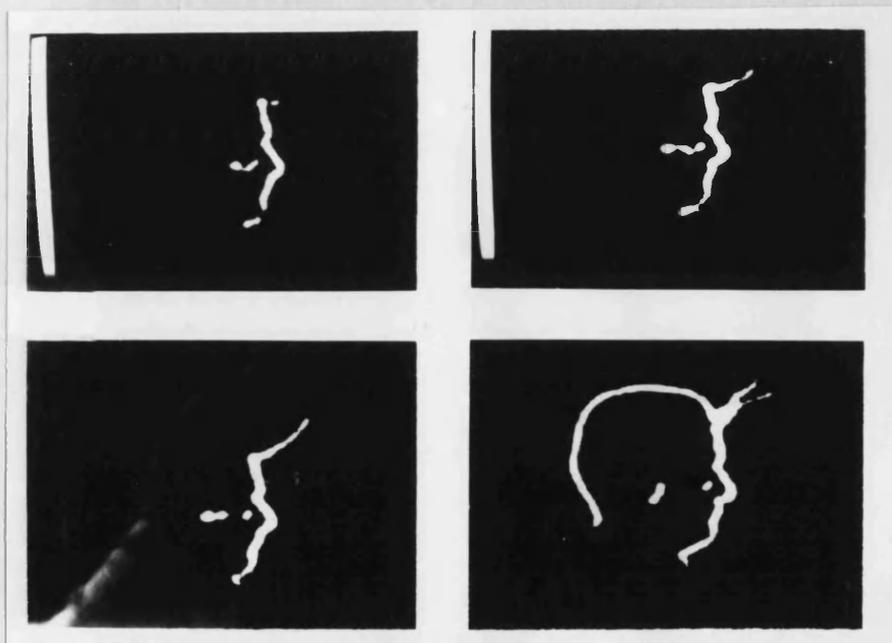
El ordenador de la gammacámara está programado para que tome imágenes dinámicas de 128 x 128 píxeles a razón de una imagen por minuto y hasta un total de 18 imágenes (=18 minutos) que son almacenadas en disco magnético.

Terminada la prueba se visualizan las imágenes con el ordenador, se suman la primera imagen y otra cualquiera (habitualmente la última) y con la ayuda de un "light-pen" se mide la distancia entre la "mancha" de un minuto y otro. Dividiendo esta distancia por la diferencia de tiempos entre las dos imágenes obtenemos la velocidad de progresión del marcador (de la gota de radioisótopo colocado), que será la velocidad de transporte mucociliar nasal.

Para tener un punto de referencia constante, con un lápiz radiactivo marcamos la silueta de la cara del paciente mientras se está explorando. En el caso de los recién nacidos no realizamos esta maniobra porque el contacto del lápiz con la cara del niño le molesta y el niño se mueve, dificultando la medida exacta de las distancias. Por ello en este caso marcamos sólo un punto constante a la altura de la punta de la nariz y a unos milímetros de la misma.

Con este estudio obtenemos una serie de imágenes en las que se observa la progresión del trazador minuto a minuto (Figura 24).

Figura 24 : Imagen obtenida con la gammacámara y el ordenador en una medida del tránsito mucoso nasal con radioisótopos. Se aprecia la progresión del trazador a lo largo de la prueba hasta que llega a la faringe



Así pues, mediante el polvo de carbón vegetal y la sacarina coloreada con azul de metileno obtenemos el tiempo de transporte mucociliar nasal, mientras que con los radioisótopos obtenemos la velocidad de transporte mucociliar nasal.

**RESULTADOS**

Como ya hemos señalado anteriormente, en todos los casos estudiados con polvo de carbón vegetal y sacarina coloreada hemos obtenido el tiempo de transporte mucociliar nasal, mientras que en los casos estudiados con los radioisótopos hemos obtenido la velocidad de transporte mucociliar nasal. Hay que tener en cuenta que tiempo y velocidad son inversamente proporcionales : a mayor tiempo de transporte menor velocidad y viceversa.

Los valores de tiempo y velocidad de transporte han sido tratados estadísticamente para obtener :

- Media aritmética y desviación típica
- Rectas de regresión con el coeficiente de correlación y su significación.
- Comparación de medias por medio de la *t* de Student para datos apareados y para medias de igual o distinta desviación típica.

Muchos de los resultados obtenidos también los hemos expresado en gráficas para observar mejor la distribución de los distintos valores y las "diferencias" o "coincidencias" entre las series estudiadas.

De todo ello hemos obtenido los resultados que más adelante nos llevarán a las conclusiones.

## A) SUJETOS NORMALES

De los 150 sujetos estudiados en total, en 115 hemos usado el polvo de carbón vegetal, en 15 la sacarina coloreada con azul de metileno y en 20 casos hemos usado radioisótopos. Vamos a exponer los resultados obtenidos con cada uno de estos métodos.

### A.1.- Polvo de carbón vegetal. Sujetos normales

Los valores obtenidos y expresados en tiempo de transporte mucociliar nasal en minutos son los expresados en la tabla 20. Cada uno de los casos se corresponde con los expuestos en la tabla 3.

Tabla 20 ; Tiempo de transporte mucociliar nasal en minutos

con polvo de carbón vegetal, Sujetos normales, n=115

Caso      Tiempo en minutos

1	5
2	6
3	8
4	11
5	8
6	9
7	>45
8	14
9	13

10	9
11	9
12	11
13	9
14	9
15	10
16	9
17	8
18	8
19	9
20	9
21	9
22	15
23	10
24	10
25	9
26	10
27	8
28	8
29	7
30	14
31	7
32	16
33	10
34	6
35	6
36	7

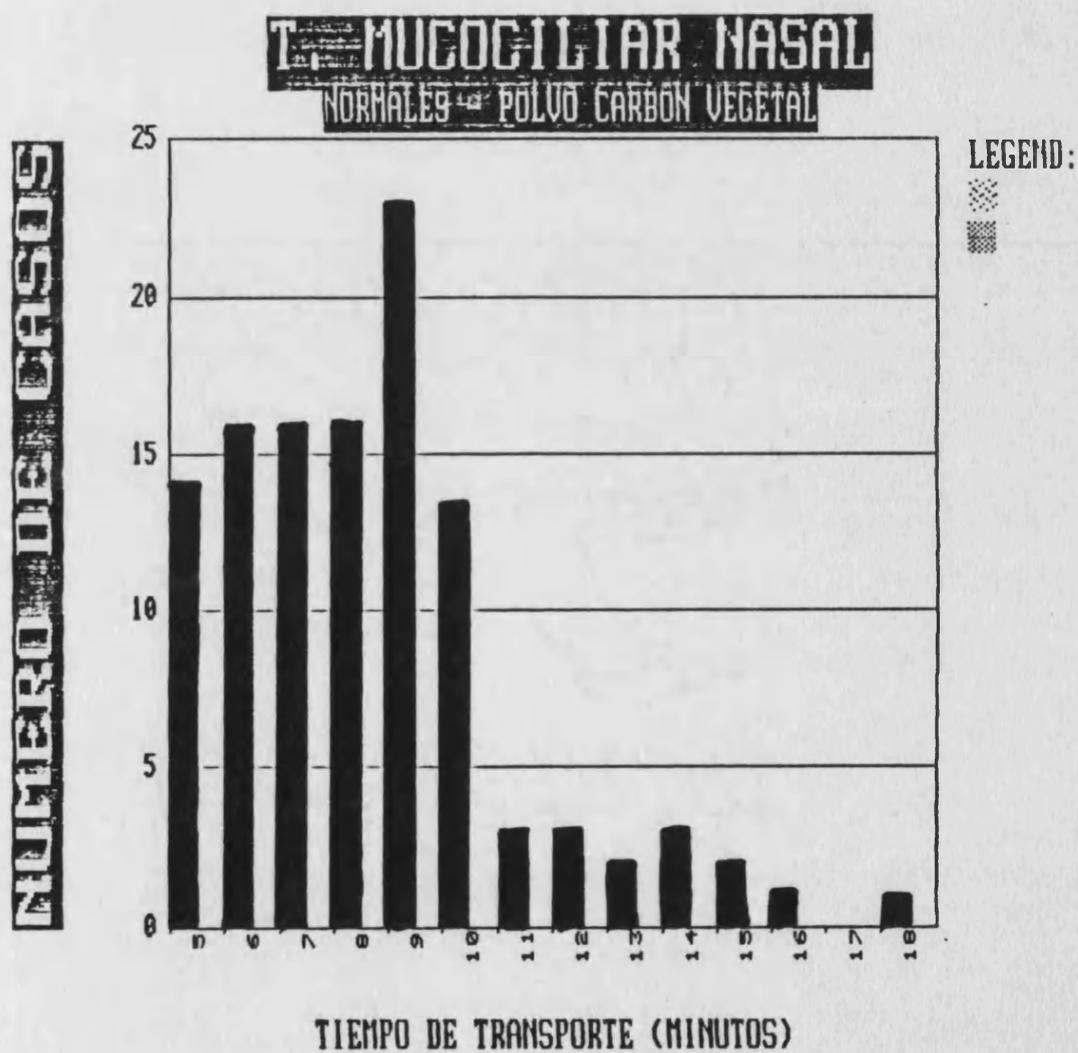
37	9
38	9
39	7
40	8
41	8
42	7
43	6
44	14
45	15
46	10
47	9
48	9
49	6
50	8
51	10
52	7
53	5
54	6
55	8
56	9
57	12
58	10
59	8
60	10
61	11
62	7
63	6

64	7
65	5
66	5
67	10
68	5
69	18
70	5
71	5
72	6
73	9
74	9
75	5
76	6
77	7
78	10
79	9
80	8
81	6
82	6
83	6
84	6
85	7
86	5
87	13
88	5
89	8
90	7

91	7
92	12
93	12
94	6
95	8
96	9
97	5
98	10
99	8
100	8
101	7
102	245
103	7
104	5
105	6
106	5
107	10
108	9
109	6
110	9
111	9
112	7
113	5
114	9
115	7

Agrupando todos los casos y calculando la media y desviación típica, nos resulta un

Gráfica 1 : Tiempos de transporte mucociliar nasal con polvo de carbón vegetal en sujetos normales. Representación gráfica



tiempo promedio de  $8.353 \pm 2.6$  minutos (Tabla 21). Sólo en dos casos el tiempo de transporte fue mayor de 45 minutos, tiempo máximo que dedicábamos a cada estudio. En estos dos casos hemos considerado que no existía transporte mucociliar, hecho observado por otros autores aunque en un porcentaje más alto, como veremos en la discusión. En el resto de los casos (tabla 21) el tiempo de transporte varió entre 5 y 18 minutos, con un máximo acúmulo de casos entre los minutos 5 y 10 y con un promedio de  $8.353 \pm 2.6$  minutos (Gráfica 1)

Sobre los resultados de estas 115 determinaciones es sobre las que hemos practicado los estudios estadísticos para averiguar si existe algún efecto demostrable en el transporte mucociliar nasal de los siguientes parámetros :

- edad
- sexo
- ritmos circadianos
- tabaco

1.- Edad: En la tabla 22 se recogen todos los casos agrupados por décadas con el tiempo medio de transporte correspondiente a cada década. En la gráfica 2 aparece expresado el coeficiente de correlación entre la edad y el tiempo de transporte mucociliar nasal en minutos, siendo este coeficiente de  $-0.001$ , con una  $p=0.9155$ . Por lo tanto no existe una correlación

Tabla 21 : Transporte mucociliar nasal con polvo de carbón vegetal  
en sujetos normales

<u>Tiempo de transporte en minutos</u>	<u>Número casos</u>
5 min.	14
6 min.	16
7 min.	16
8 min.	16
9 min.	23
10 min.	13
11 min.	3
12 min.	3
13 min.	2
14 min.	3
15 min.	2
16 min.	1
18 min.	1

$X_{media}$  8.353982 min     $SD_p=2.608093$      $N=113$

En dos casos ( 1.74% ) el tiempo de transporte  
fue de más de 45 minutos

Tabla 22 ; Transporte mucociliar nasal en sujetos normales con  
 polvo de carbón vegetal. Agrupación por edades

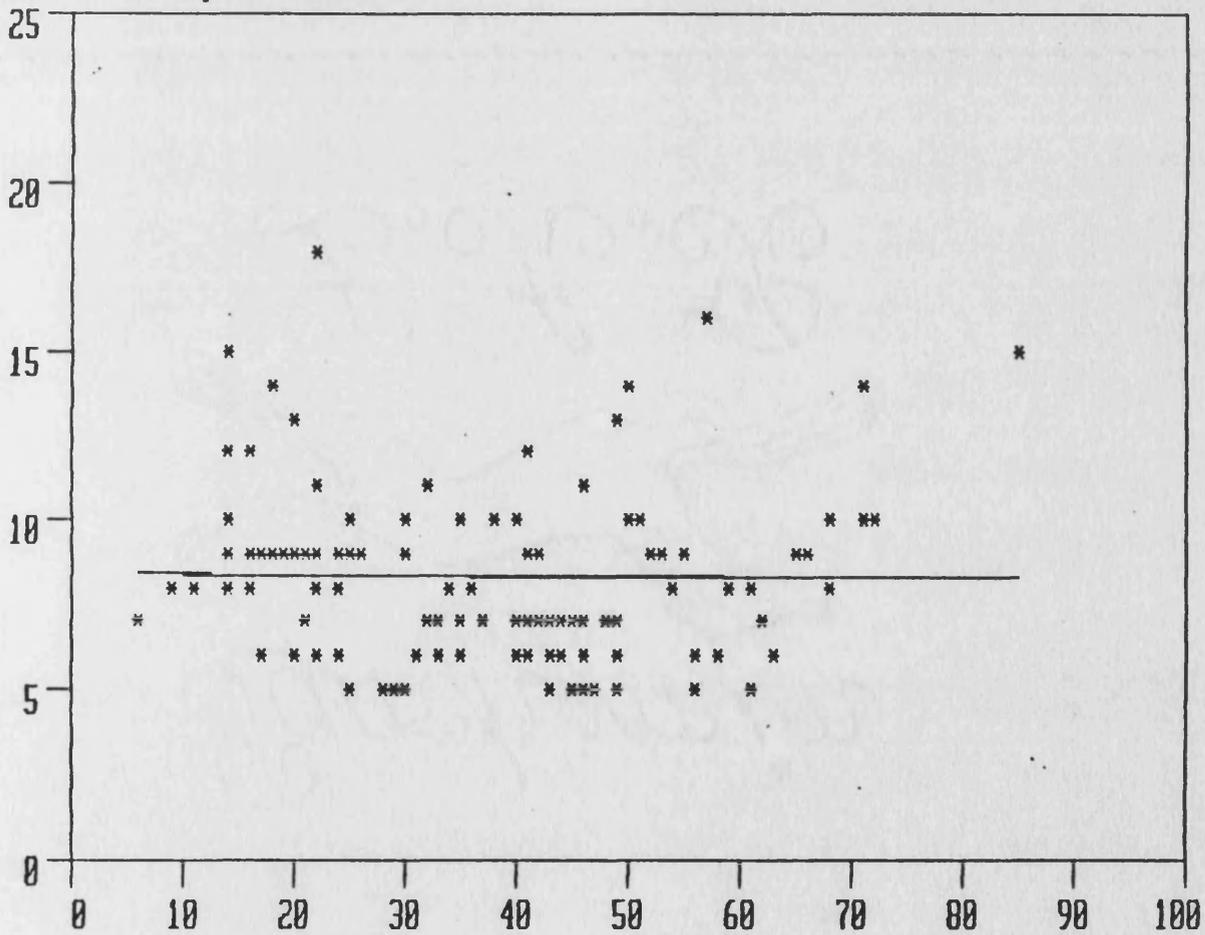
- De 1 a 10 años : 2 casos. 7', 8'  
*Xmedia 7.5 min SDp 0.7071068*
- De 10 a 20 años : 18 casos. 14', 13', 9', 9', 9', 8', 6', 9', 8', 15', 9', 12', 12',  
 8', 9'  
*Xmedia 9.888 min SDp 2.348689*
- De 20 a 30 años : 24 casos. 5', 8', 11', 9', 9', 8', 8', 9', 9', 6', 10', 5', 9',  
 10', 10', 5', 18', 5', 9', 6', 5', 7', 9', 5'  
*Xmedia 8.695 min SDp 3.239455*
- De 30 a 40 años : 18 casos. 8', 10', 7', 10', 10', 6', 8', 11', 7', 6', 7', 8', 7',  
 10', 8', 7', 6', 6'  
*Xmedia 7.888 min SDp 1.640979*
- De 40 a 50 años : 26 casos. 11', 7', 7', 7', 14', 7', 10', 7', 6', 5', 5', 6', 9',  
 6', 7', 6', 6', 13', 5', 12', 5', 5', 5', 9', 7', 7'  
*Xmedia 7.346 min SDp 2.382307*
- De 50 a 60 años : 11 casos. 16', 9', 6', 8', 8', 5', 9', 6', 8', 10, 9'  
*Xmedia 8.545 min SDp 2.910795*
- De 60 a 70 años : 9 casos. 9', 10', 8', 9', 6', 5', 8', 7', 9'  
*Xmedia 7.888 min SDp 1.615893*
- De 70 a 80 años : 4 casos. 6', 10', 14', 10'  
*Xmedia 10 min SDp 3.265987*
- De 80 a 90 años : 1 caso. 15'  
*Xmedia 15 min.*

Gráfica 2 ; Correlación de la edad con el tiempo de transporte  
mucociliar nasal

$$Y = -1.566648E-03 * X + 0.412600$$

Coefficiente de correlacion:-1.013912E-02 Significacion: p= .9155724

Desviacion tipica: 2.61968



significativa entre edad y tiempo de transporte mucociliar nasal.

En la gráfica 3 se expresa la evolución del tiempo de transporte con la edad. Como podemos ver en ella

a partir de los 65 años hay un aumento del tiempo de transporte y, por consiguiente, una disminución de la velocidad. Este hecho no se ve reflejado en el coeficiente de correlación porque sólo hay cinco casos por encima de los 65 años.

2.- Sexo: La serie estudiada se compone de 47 varones y 68 hembras. Hay un varón y una hembra en los que el tiempo de transporte es mayor de 45 minutos (Tabla 21).

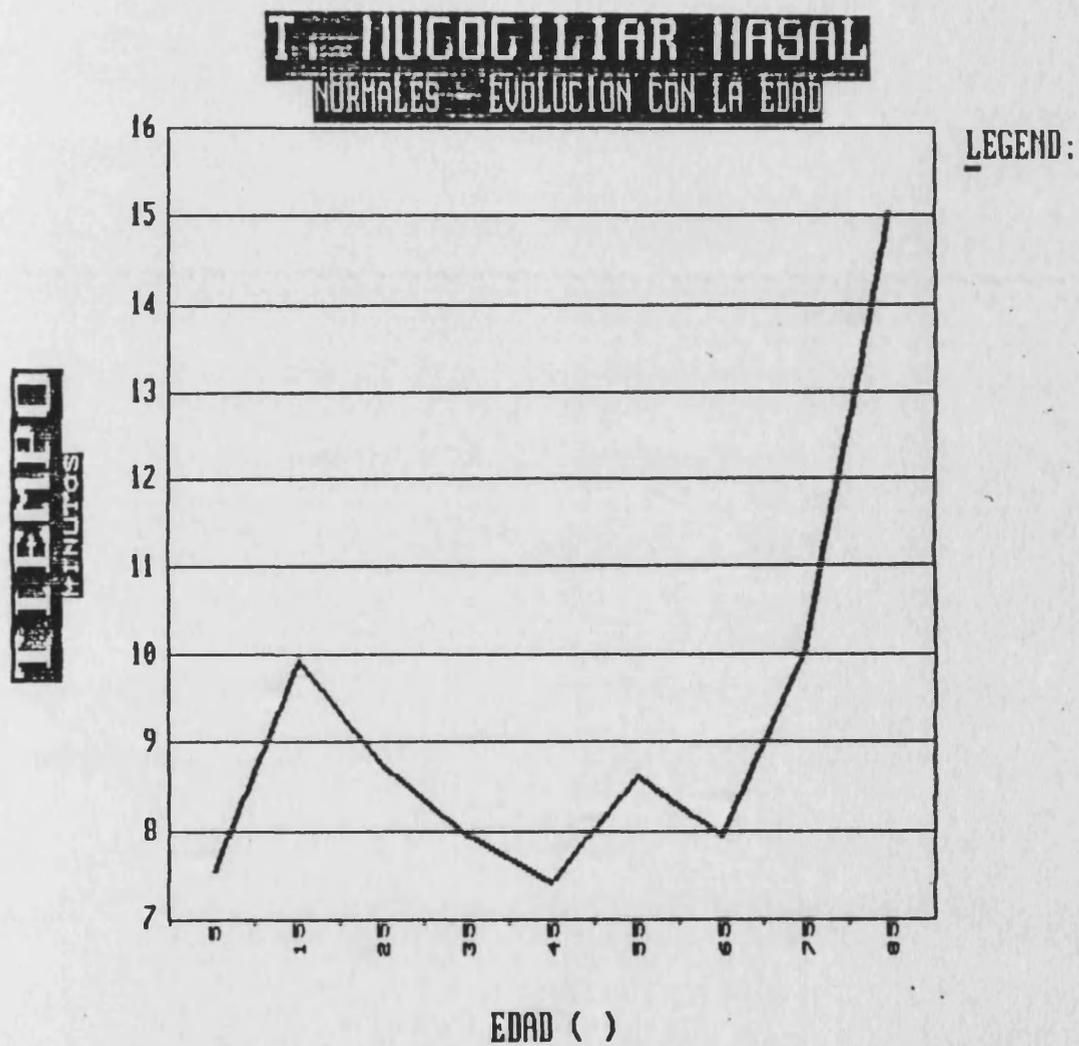
Los valores de tiempos de transporte mucociliar nasal en minutos en ambos colectivos, excluyendo estos dos casos, son los siguientes :

Varones : El tiempo de transporte varía entre 5 y  
18 minutos, con un promedio de  $8.826 \pm$   
2.63569 minutos

Hembras : El tiempo de transporte varía entre 5 y  
15 minutos, con un promedio de  $8.029 \pm$   
2.55823 minutos.

La comparación de estas dos series por medio de la t de Student nos da una  $p = 0.018$ , existiendo por tanto una diferencia significativa estadísticamente entre ambas, con un tiempo de transporte mucociliar mayor en

Gráfica 3 : Evolución del tiempo de transporte mucociliar nasal  
con la edad



varones, siendo por tanto la velocidad de transporte mucociliar nasal más alta en las hembras (Tabla 23).

En la gráfica 4 se observa esta distribución de valores.

3.- Ritmos circadianos (mañanas/tardes): También en este análisis hemos excluido los dos casos en que el tiempo de transporte mucociliar fue mayor de 45 minutos. En estos dos casos la medición se realizó durante la tarde.

Como puede observarse en la tabla 24, en 42 casos el estudio se ha llevado a cabo por la mañana y en 71 por la tarde.

Los tiempos de transporte mucociliar han sido respectivamente y en conjunto :

"Mañanas" : El tiempo de transporte varía entre 5 y 16 minutos, con un promedio de  $8.88 \pm 2.66$  minutos.

"Tardes" : El tiempo de transporte varía entre 5 y 18 minutos, con un promedio de  $8.042 \pm 2.543$  minutos

La comparación de estas dos series mediante la *t* de Student nos da una  $p = 0.011$ , por lo que existe una diferencia significativa estadísticamente entre "mañanas" y "tardes", siendo el transporte más rápido por las "tardes".

Dado el diferente comportamiento hormonal de los organismos masculino y femenino, hemos analizado

Tabla 23 : Tiempo de transporte mucociliar nasal según el sexo

Varones

5	3
6	3
7	8
8	11
9	6
10	8
11	2
12	1
13	1
14	1
16	1
18	1

Xmedia = 8.826087

SDp = 2.63569 N = 46

Hembras

5	11
6	13
7	8
8	5
9	17
10	5
11	1
12	2
13	1
14	2
15	2

Xmedia = 8.029851

SDp = 2.558232

N = 67

N= 46

med= 8.826

sd= 2.635

N= 67

med= 8.029

sd= 2.558

t= 2.481

grados de libertad=111.0

p=0.018376

Gráfica 4 : Distribución de los tiempos de transporte mucociliar según el sexo

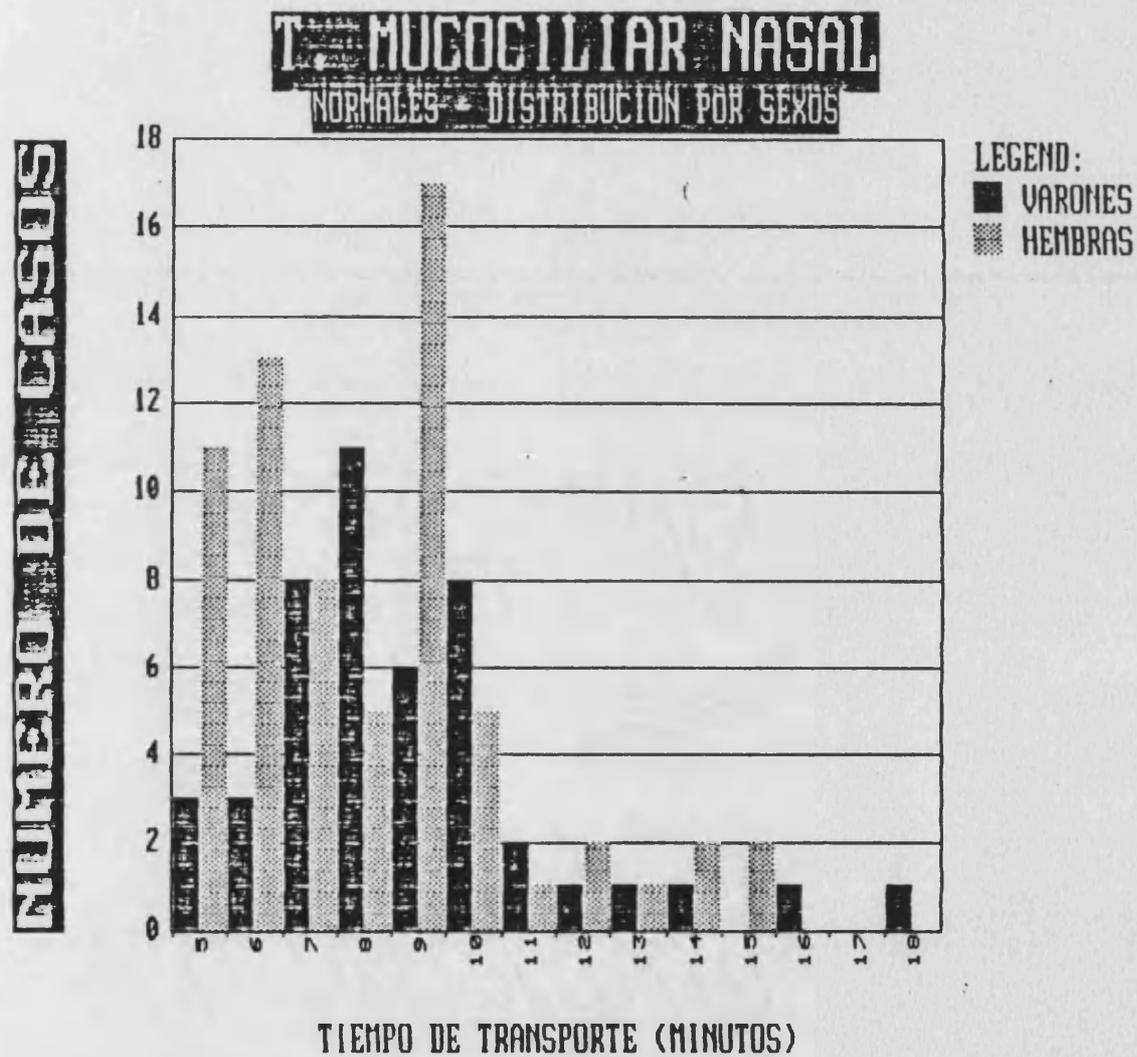


Tabla 24 : Tiempos de transporte mucociliar nasal por la "mañana"  
y por la "tarde"

9h 30' y 11h

5	1
6	7
7	7
8	6
9	8
10	5
11	1
12	2
13	1
14	2
15	1
16	1

Xmedia = 8.880953

SDp = 2.661399

N = 42

17h 30' 19h

5	13
6	9
7	9
8	10
9	15
10	8
11	2
12	1
13	1
14	1
15	1
16	1

Xmedia = 8.042254

SDp = 2.543544

N = 71

N= 42

med= 8.88

sd= 2.66

N= 71

med= 8.04

sd= 2.54

t= 2.669

grados de libertad=111.0

p=0.011701

separadamente los resultados obtenidos en los varones y en las hembras :

A) VARONES (Tabla 25) : Hemos estudiado 17 casos por las "mañanas" y 29 por las "tardes" con estos resultados:

Varones "mañanas" : El tiempo de transporte varía entre 6 y 14 minutos, con un promedio de  $8.47 \pm 2.09$  minutos

Varones "tardes" : El tiempo de transporta varía entre 5 y 18 minutos, con un promedio de  $8.689 \pm 2.674$  minutos.

Al comparar las dos series con la t de Student nos resulta una  $p = 0.571$ , por lo que en este caso no existe una diferencia significativa según el estudio se haya llevado a cabo por la "mañana" o por la "tarde".

B) HEMBRAS (Tabla 26) : Hemos estudiado 24 casos por la "mañana" y 43 por la "tarde", obteniendo estos resultados :

Hembras "mañanas" : El tiempo de transporte varía entre 5 y 15 minutos, con un promedio de  $8.75 \pm 2.745$  minutos

Hembras "tardes" : El tiempo de transporte varía entre 5 y 15 minutos, con un promedio de  $7.629 \pm 2.380$  minutos

La comparación de estas dos series mediante la t de Student nos da una  $p = 0.01$ , por lo que sí existe una

Tabla 25 ; Influencia de los ritmos circadianos sobre el transporte  
mucociliar nasal en los varones

varones matinal

6	3
7	3
8	4
9	2
10	3
11	1
14	1
Xmedia = 8.470589	

SDp = 2.095162

N = 17

varones tarde

5	3
6	1
7	5
8	7
9	4
10	5
11	1
12	1
13	1
18	1
Xmedia = 8.689655	

SDp = 2.647147

N = 29

N= 17            med= 8.47            sd= 2.09  
 N= 29            med= 8.689999    sd= 2.65  
 t= 0.571        grados de libertad= 44.0    p=0.571560

Tabla 26 : Influencia de los ritmos circadianos sobre el transporte  
mucociliar nasal en las hembras

hembras matinal

5	1
6	5
7	4
8	2
9	5
10	2
12	2
13	1
14	1
15	1

Xmedia = 8.75 SDp = 2.754443

N = 24

hembras tarde

5	10
6	8
7	4
8	3
9	12
10	3
11	1
14	1
15	1

Xmedia = 7.627907

SDp = 2.380709

N = 43

N= 24            med= 8.75        sd= 2.75  
 N= 43            med= 7.63        sd= 2.38  
 t= 2.687        grados de libertad= 65.0    p=0.011201

diferencia significativa entre ambas, siendo el transporte más rápido por las tardes en las hembras.

4.- Tabaco: (Tabla 27). Hemos dividido a los sujetos estudiados en tres grupos :

*-no fumadores*

*-fumadores de 1 a 10 cigarrillos por día*

*-fumadores de 10 a 20 cigarrillos por día*

Los resultados obtenidos son los siguientes :

A) NO FUMADORES : 75 casos :

El tiempo de transporte varía entre 5 y 18 minutos, con un promedio de  $8.146 \pm 2.6$  min

B) FUMADORES de 1 a 10 cigarrillos/día : 11 casos :

El tiempo de transporte varía entre 5 y 14 minutos, con un promedio de  $8.72 \pm 2.9$  min.

C) FUMADORES de 10 a 20 cigarrillos/día : 26 casos :

El tiempo de transporte varía entre 5 y 16 minutos, con un promedio de  $8.8 \pm 2.56$  min.

Comparando mediante la t de Student las tres series de datos obtenidas, no encontramos diferencias significativas entre ellas.

A.2.-Sacarina coloreada con azul de metileno. Sujetos normales

Los valores obtenidos también los hemos expresado en tiempo de transporte mucociliar nasal en minutos. En la

Tabla 27 : Efecto del tabaco sobre el transporte mucociliar nasal

No fumadores

5	10
6	12
7	12
8	11
9	15
10	6
11	1
12	3
13	1
14	1
15	2
18	1

Xmedia = 8.146666

SDp = 2.608165

N = 75

1-10 cigarrillos

5	1
6	2
7	2
9	2
10	2
13	1
14	1

Xmedia = 8.727273

SDp = 2.90141 N = 11

10-20 cigarrillos

5	3
6	2
7	2
8	4
9	6
10	5
11	2
14	1
16	1

Xmedia = 8.807692

SDp = 2.56155 N = 26

N= 75	med= 8.15	sd= 2.6		
N= 11	med= 8.72	sd= 2.9		
t= 0.723	grados de libertad= 84.0		p=0.474506	No fumador 1-10 cigarr

N= 75	med= 8.15	sd= 2.6		
N= 26	med= 8.8	sd= 2.56		
t= 1.271	grados de libertad= 99.0		p=0.212766	No fumador 10-20 cigar

N= 11	med= 8.72	sd= 2.9		
N= 26	med= 8.8	sd= 2.56		
t= 0.143	grados de libertad= 35.0		p=0.886779	1-10 cigarr 10-20 cigar

tabla 28 se recogen estos resultados. Cada uno de los casos se corresponde con los expuestos en la tabla 4

Tabla 28 ; Tiempos de transporte mucociliar nasal con sacarina coloreada, Sujetos normales, n=15

Caso    Tiempo en minutos

1	18
2	13
3	23
4	23
5	10
6	22
7	23
8	13
9	23
10	8
11	22
12	13
13	16
14	11
15	23

Como podemos observar, el tiempo de transporte varía entre 8 y 23 minutos, con un promedio de  $17.4 \pm 5.629$  minutos

Si comparamos los resultados obtenidos utilizando el polvo de carbón vegetal con los obtenidos con la sacarina

coloreada mediante la t de Student, nos resulta una diferencia muy significativa ( $p = 0.000019$ ), siendo el tiempo de transporte mucho más alto con la sacarina coloreada.

### A.3.- Radioisótopos. Sujetos normales

A.3.1.- Tc99m pertecnectato: Hemos estudiado 10 casos y expresado los resultados en velocidad de transporte mucociliar nasal en centímetros por minuto (cm/min).

Los resultados obtenidos se expresan en la tabla 29, cuyos casos se corresponden con los de la tabla 5.

Tabla 29 : Velocidad de transporte en cm/min, Sujetos normales, Tc99m pertecnectato, n=10.

Caso    Velocidad en cm/min

1	1,03
2	0,721
3	0,625
4	0,573
5	0,522
6	0,497
7	0,497
8	0,455
9	0,435
10	0,235

La velocidad ha variado entre 0.235 y 1.03 cm/min con una velocidad promedio de  $0.5527 \pm 0.2689$  cm/min.

En la gráfica 5 aparecen todos los casos estudiados, observándose un mayor acúmulo entre los 0.25 y 0.5 cm/min.

La figura 24 muestra la imagen obtenida en la gammacámara, con la progresión de la sustancia depositada minuto a minuto.

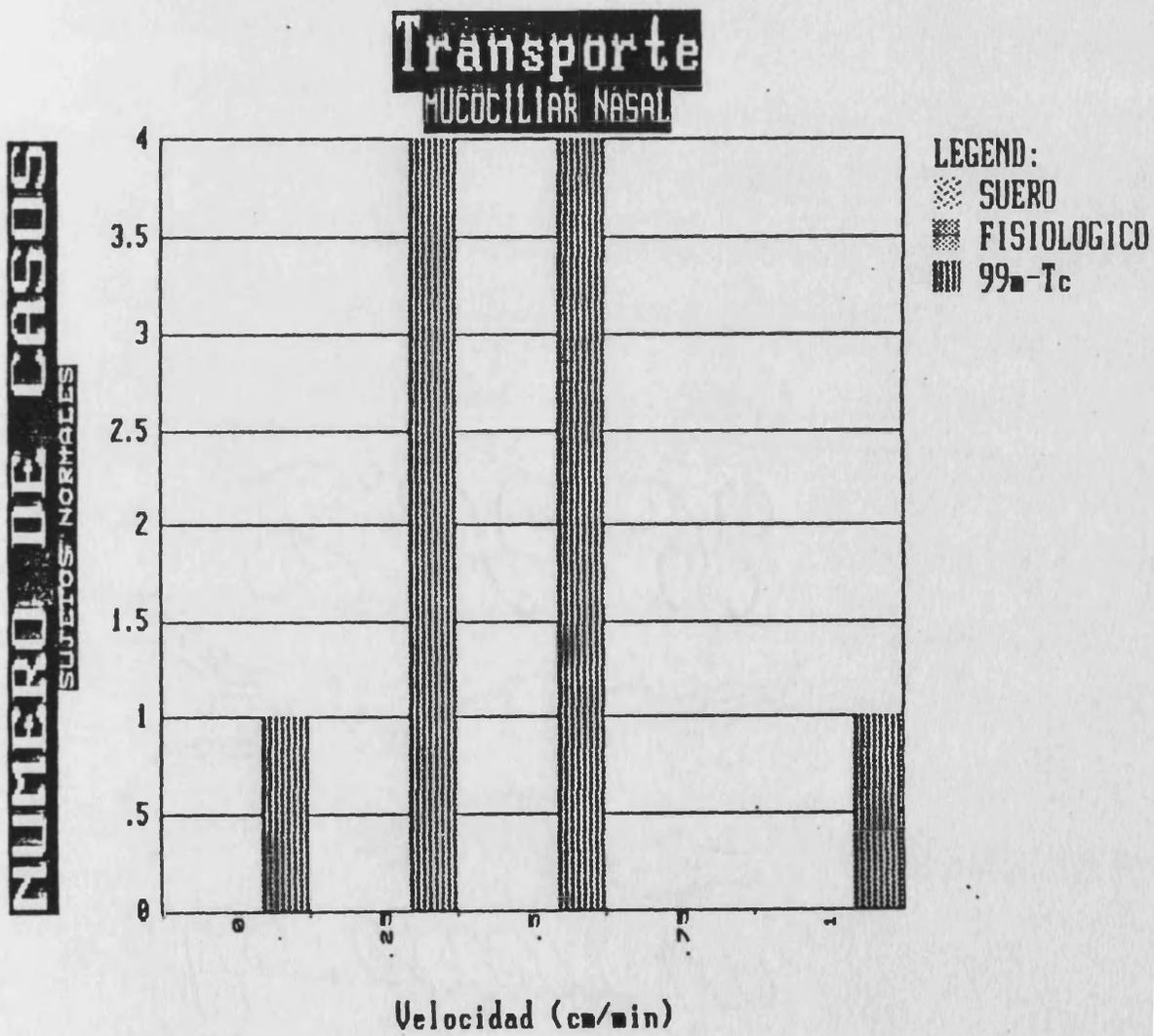
A.3.2.- Seroalbúmina marcada con Tc99m: En los 10 casos estudiados también hemos expresado la velocidad de progresión de la sustancia depositada en cm/min.

Los resultados obtenidos aparecen en la tabla 30, cuyos casos se corresponden con los de la tabla 6.

Tabla 30 : Velocidad de transporte en cm/min, Sujetos normales, Seroalbúmina-Tc99m, n=10

<u>Caso</u>	<u>Velocidad en cm/min</u>
1	1.05
2	1.02
3	0.91
4	0.85
5	0.84
6	0.80
7	0.77
8	0.77
9	0.66

Gráfica 5 : Representación gráfica de las velocidades de transporte mucociliar nasal de sujetos normales con pertechnetato ( $Tc^{99m}$ )



10            0.4

La velocidad de progresión ha variado entre 1.05 y 0.4, con un promedio de  $0.807 \pm 1.849$  cm/min.

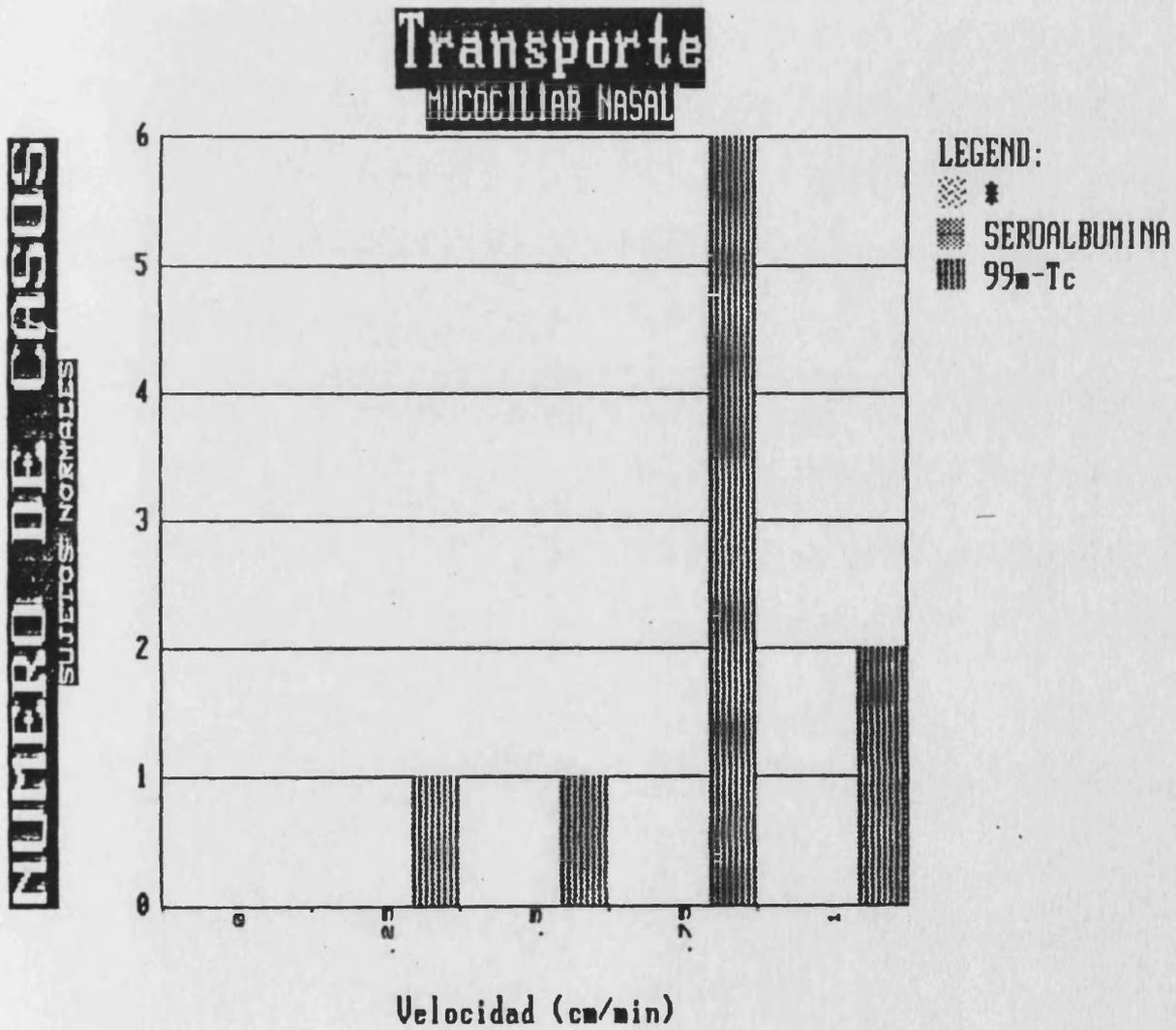
En la gráfica 6 aparecen todos los casos estudiados con esta sustancia, apreciándose un mayor acúmulo de casos entre 0.75 y 1 cm/min, a diferencia de lo que ocurría con el Tc99m pertecnectato. En la gráfica 7 se puede apreciar mejor esta diferencia.

La figura 25 muestra la imagen obtenida con la gammacámara y el ordenador minuto a minuto. Se aprecia la progresión de la sustancia depositada (Seroalbúmina-Tc99m) a través de la fosa nasal, con imágenes tomadas al final de los minutos 1, 3 y 12 hasta que llega a la faringe para ser deglutida

Comparando las series estudiadas con Tc99m pertecnectato y Seroalbúmina-Tc99m mediante la *t* de Student, nos resulta una diferencia significativa entre ambas ( $p < 0.01$ ), siendo la velocidad más elevada con la Seroalbúmina

<i>N</i> =10	<i>med</i> = 0.5527	<i>sd</i> = 0.2689
<i>N</i> =10	<i>med</i> + 0.807	<i>sd</i> = 0.18499
	<i>t</i> =3.02412	<i>p</i> <0.01

Gráfica 6 ; Representación gráfica de las velocidades de transporte mucociliar nasal de sujetos normales con Seroalbúmina-Tc99m



Gráfica 7 ; Gráfica comparativa de las velocidades de tránsito mucoso nasal con pertechnetato (Tc99m) y Seroalbúmina-Tc99m

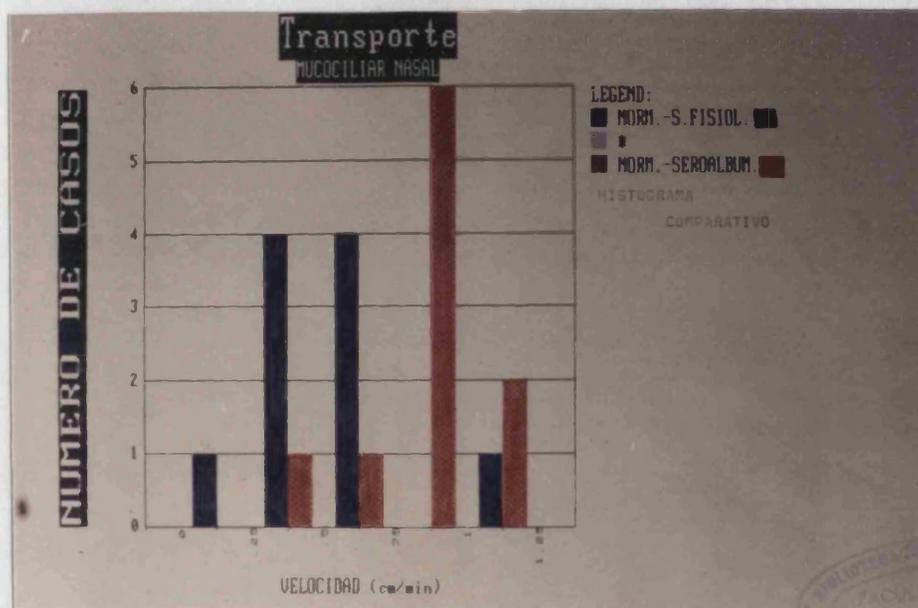
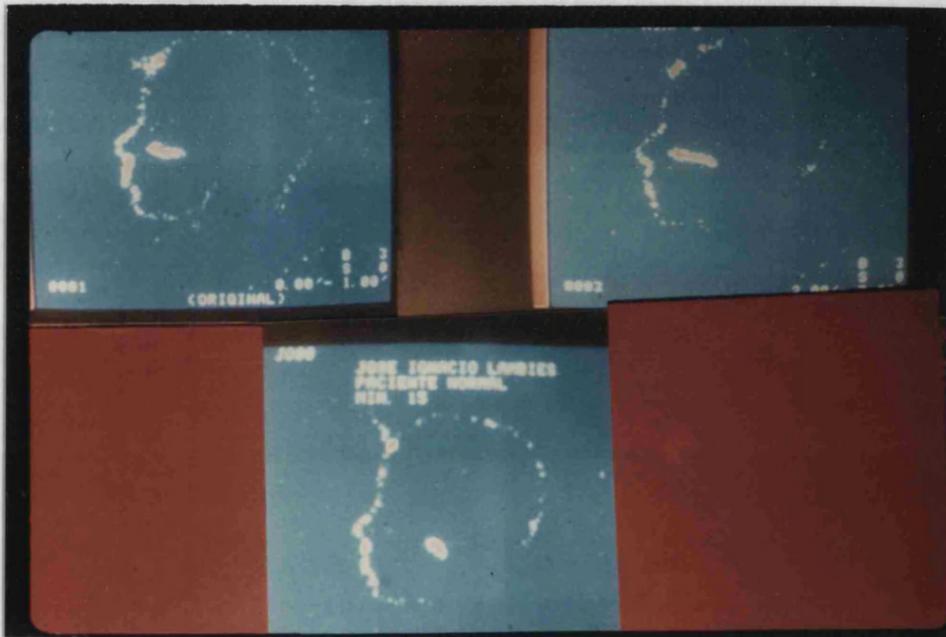


Figura 25 ; Tránsito mucoso nasal con radioisótopos en un sujeto normal



B) RINOPATIA ALERGICA

Hemos estudiado a 40 pacientes que sufren rinopatía alérgica, a 30 de ellos con polvo de carbón vegetal y a 10 con seroalbúmina-Tc99m. Expondremos los resultados obtenidos con cada uno de los métodos.

B.1.- Polvo de carbón vegetal. Rinopatía alérgica:

Los resultados obtenidos se expresan en la tabla 31, donde cada uno de los casos se corresponde con los de la tabla 9.

Tabla 31 ; Rinopatía alérgica, Polvo de carbón vegetal.

Tiempo de transporte en minutos, n=30

Caso Fase Tiempo en minutos

1	Inactiva	10
2	Inactiva	10
3	Inactiva	11
4	Inactiva	11
5	Inactiva	14
6	Inactiva	14
7	Inactiva	14
8	Inactiva	15
9	Inactiva	15
10	Inactiva	15
11	Inactiva	15

12	Inactiva	20
13	Inactiva	20
14	Inactiva	22
15	Inactiva	25
16	Inactiva	26
17	Inactiva	27
18	Activa	>45
19	Activa	>45
20	Activa	>45
21	Activa	>45
22	Activa	>45
23	Activa	>45
24	Activa	>45
25	Activa	>45
26	Activa	>45
27	Activa	>45
28	Activa	>45
29	Activa	>45
30	Activa	>45

Como podemos observar, una distinción fundamental es si la enfermedad se encuentra en fase "activa" o "inactiva" (estos conceptos hacen referencia a que exista o no sintomatología florida), ya que en todos los casos en los que la sintomatología era florida existía una profunda depresión del transporte

En los 17 casos en que la enfermedad se encontraba en estado "inactivo" el tiempo de transporte varía entre 10 y 27 minutos, con un promedio de  $16.705 \pm 5.5875$  minutos.

En la gráfica 8 podemos observar estos 17 casos, con un máximo acúmulo entre los minutos 10 y 20, a diferencia de lo que ocurre en los sujetos normales (gráfica 9), donde el mayor número de casos se acumula entre los minutos 5 y 10.

Si comparamos los resultados obtenidos, con el mismo método de estudio, en sujetos normales y en la rino patía alérgica "inactiva", vemos que existe una diferencia muy significativa entre los dos grupos ( $p=0.000013$ ), siendo el tiempo de transporte mucho mayor en la rino patía alérgica :

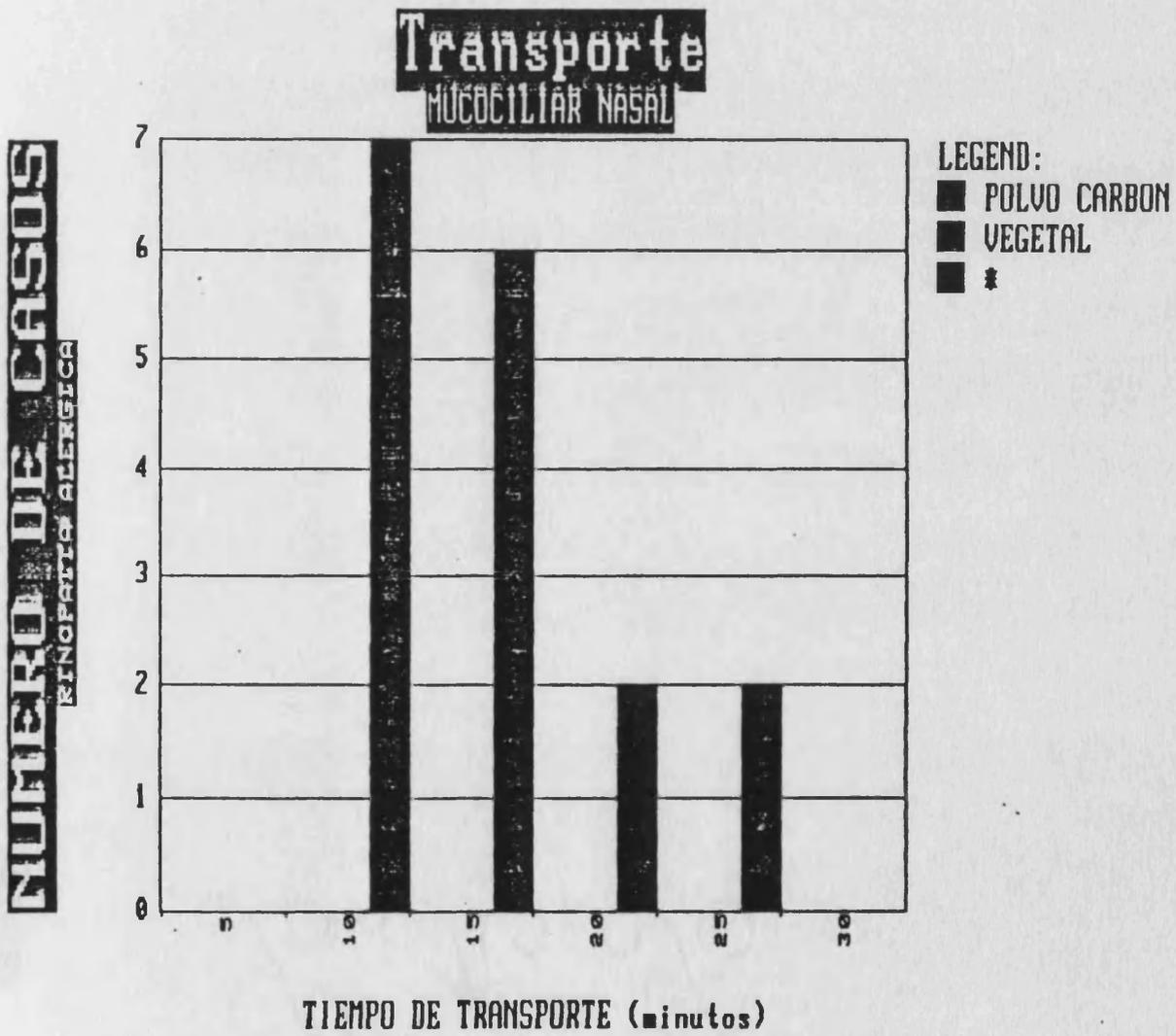
$N=113$	$med=8.35$	$sd=2.608$
$N=17$	$med=16.7$	$sd=5.587$
$t=6.064$	$p=0.000013$	

En los 13 casos estudiados en la fase "activa" de la enfermedad el tiempo de transporte fue siempre mayor de 45 minutos por lo que consideramos que existe un estasis mucoso.

Si correlacionamos los resultados de tiempo de transporte mucociliar nasal en la fase inactiva de la rino patía alérgica con el tiempo de evolución de la

Gráfica 8 ; Representación gráfica de los tiempos de transporte

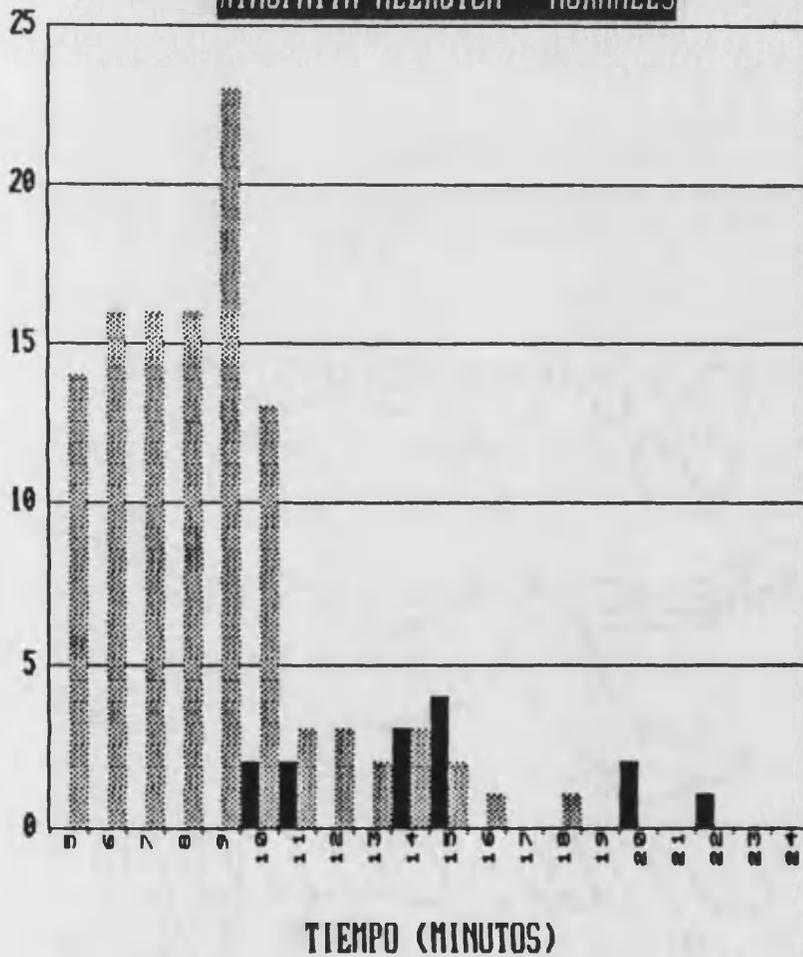
mucociliar nasal de sujetos con rinoapatía alérgica "inactiva"



Gráfica 9 : Gráfica comparativa de los tiempos de transporte mucociliar nasal de sujetos normales y con rinitis alérgica "inactiva"

**POLVO CARBON VEGETAL**  
**RINOPATÍA ALÉRGICA - NORMALES**

**NUMERO DE CASOS**



LEGEND:  
 ■ RINOPATIA ALERG.  
 ▨ NORMALES

enfermedad (gráfica 10), el coeficiente de correlación es de 0.00687, no existiendo una correlación significativa ( $p=0.8235$ ) entre tiempo de transporte y tiempo de evolución en esta serie.

Así mismo, si correlacionamos los valores de tiempo de transporte mucociliar nasal en fase inactiva de la rinoopatía alérgica con los valores de la IgE en KU/l (gráfica 11), el coeficiente de correlación es de 0.008374, no existiendo una correlación significativa ( $p=0.80$ ) entre tiempo de transporte mucociliar nasal y valores de la IgE en la rinoopatía alérgica.

#### B.2.- Seroalbúmina-Tc99m.rinoopatía alérgica:

Los valores de velocidad de transporte mucociliar nasal en cm/min obtenidos en los 10 pacientes estudiados se especifican en la tabla 32. Cada caso se corresponde con los de la tabla 10.

Tabla 32 : Rinoopatía alérgica, Velocidad de transporte mucociliar nasal en cm/min, Seroalbúmina-Tc99m, n=10

Caso Fase Velocidad en cm/min

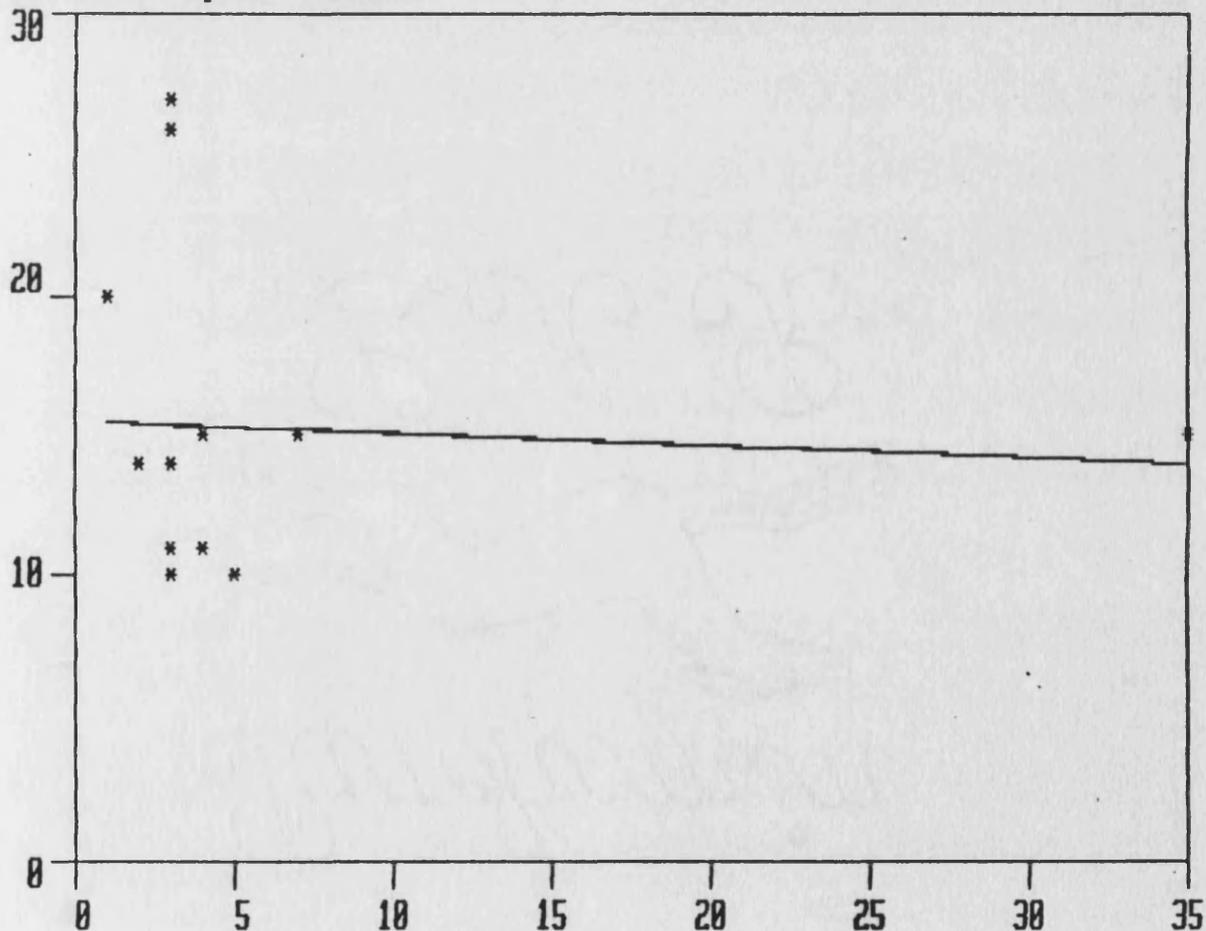
1	Inactiva	0.500
2	Inactiva	0.478
3	Inactiva	0.440
4	Inactiva	0.380
5	Inactiva	0.319

Gráfica 10 : Rinopatía alérgica "inactiva"; Correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el tiempo de transporte mucociliar nasal

$$Y = -4.477612E-02 * X + 15.49943$$

Coefficiente de correlación:  $-6.871295E-02$  Significación:  $p = .8234992$

Desviación típica: 6.003235

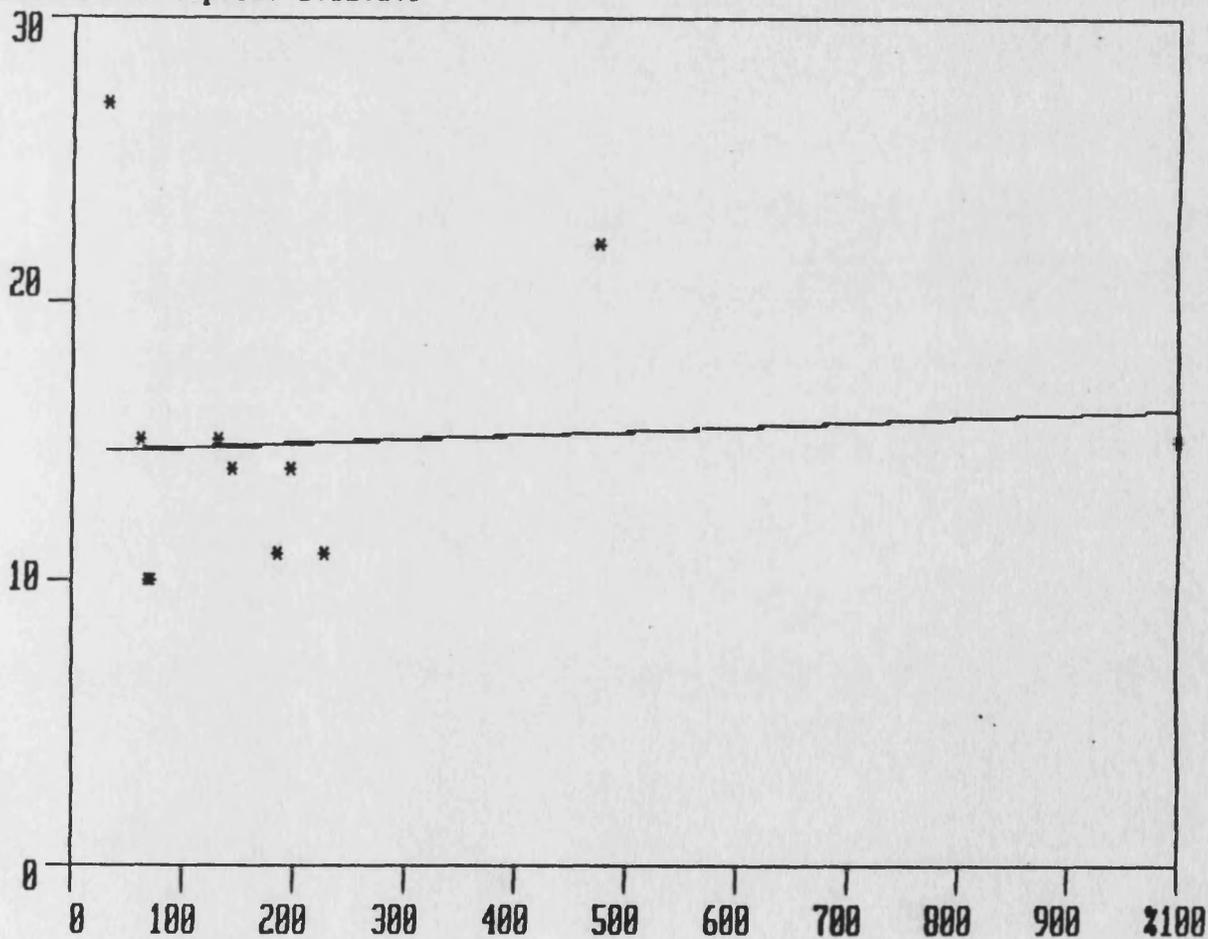


Gráfica 11 ; Rinopatía alérgica "inactiva"; Correlación entre los valores de IgE total en KU/l y tiempo de transporte mucociliar nasal

$$Y = 1.566179E-03 * X + 14.53976$$

Coefficiente de correlacion:  $8.373964E-02$  Significacion:  $p = .8866233$

Desviacion tipica: 5.527379



6	Inactiva	0,250
7	Activa	0,069
8	Inactiva	0,015
9	Activa	0,00
10	Activa	0,00

Debemos distinguir los 7 casos en los que la enfermedad estaba inactiva en el momento del estudio de los tres en que estaba activa:

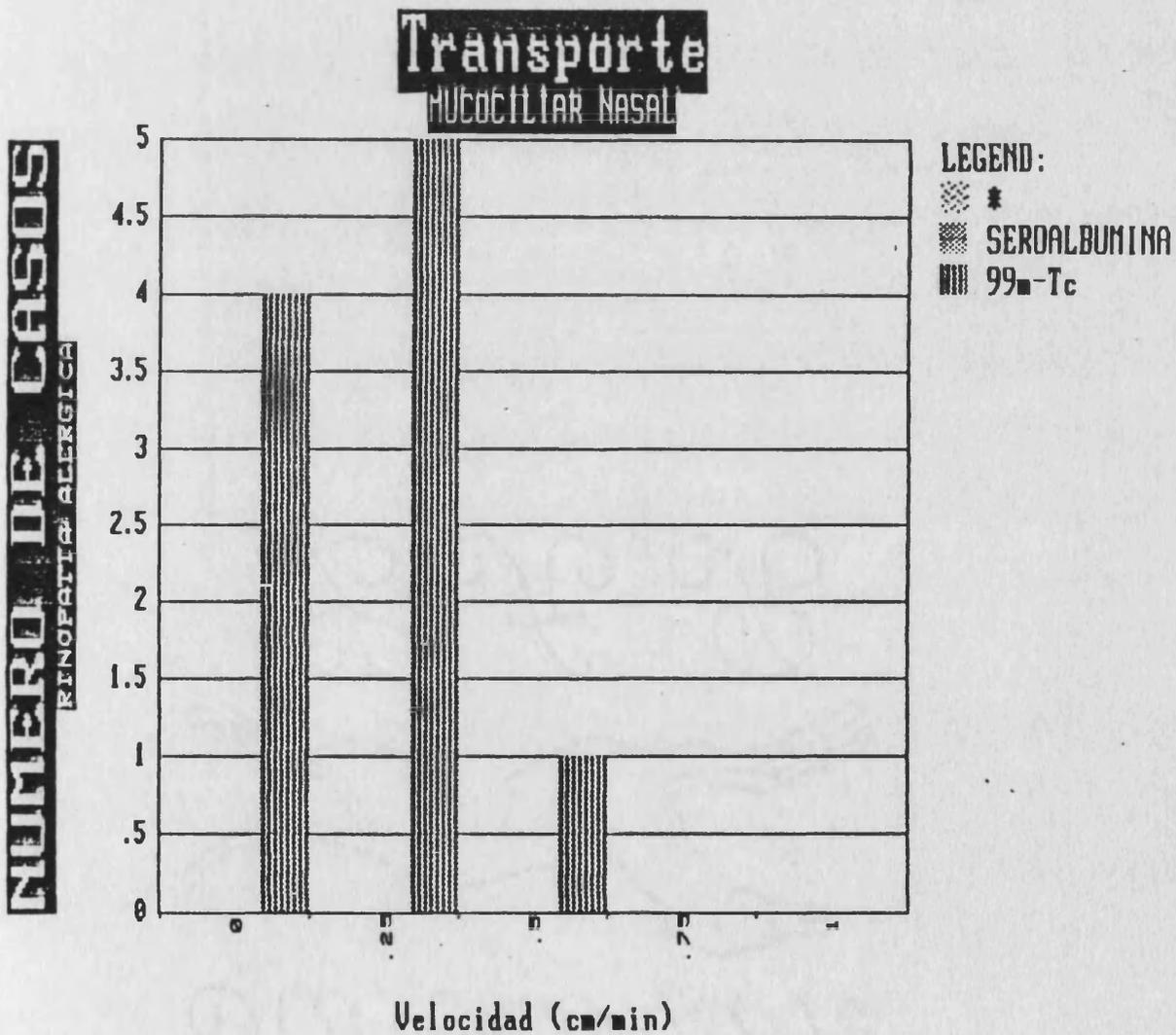
-En los 7 casos de la fase inactiva la velocidad varía entre 0.015 y 0.5 cm/min, con un promedio de  $0.34 \pm 0.168$  cm/min.

-En los tres casos en que la enfermedad estaba en fase activa la velocidad fue de 0.0 y 0.069 cm/min existiendo una mayoría de casos en que había estasis mucoso.

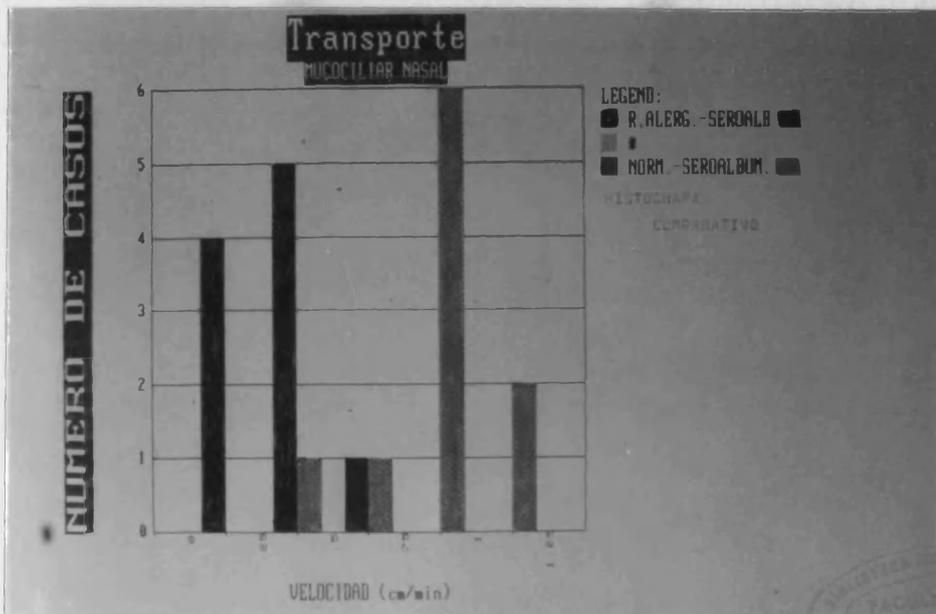
En la gráfica 12 se recogen estos casos y se observa el mayor acúmulo entre las velocidades 0 y 0.5 cm/min, mientras que en los sujetos normales el mayor acúmulo se encuentra entre los 0.75 y 1.25 cm/min. (gráfica 13)

Comparando mediante la t de Student los resultados obtenidos con la Seroalbúmina-Tc99m en sujetos normales y con rinopatía alérgica "inactiva", existe una diferencia muy significativa entre las dos series ( $p=0.000092$ ), siendo la velocidad de transporte mucociliar nasal mucho menor en la rinopatía alérgica, incluso si la enfermedad se encuentra en fase inactiva :

Gráfica 12 : Representación gráfica de las velocidades de transporte mucociliar nasal con Ser-albúmina-Tc99m en sujetos afectados de rinoopatía alérgica



Gráfica 13 : Gráfica comparativa de las velocidades de transporte mucociliar nasal de sujetos normales y con rinopatía alérgica



$N=7$        $med=0.34$        $sd=0.168$   
 $n=10$        $med=0.807$        $sd=0.185$   
 $t=5.409$        $p=0.000092$

En la figura 26 se muestra la imagen obtenida con la gammacámara y el ordenador al estudiar el transporte mucociliar nasal de un paciente con rinopatía alérgica inactiva. Se observa la progresión del marcador, pero al calcular la velocidad de progresión resulta ser menor que en un sujeto normal (figura 25).

En la figura 27 aparece la imagen obtenida en un paciente con rinopatía alérgica en fase activa de la enfermedad. Se observa que no existe progresión del marcador a lo largo de la prueba : existe un estasis mucoso. Esta imagen corresponde a uno de los dos casos en que la velocidad fue de 0 cm/min. En un tercer caso sí había transporte aunque muy enlentecido (0.069 cm/min).

Si ahora establecemos la correlación entre velocidad de transporte mucociliar nasal y tiempo de evolución de la rinopatía alérgica (gráfica 14), obtenemos un coeficiente de correlación de 0.4407763, por lo que no existe una correlación significativa entre velocidad de transporte mucociliar nasal y tiempo de evolución de la enfermedad en esta serie, siendo esta correlación poco significativa.

Del mismo modo, si correlacionamos la velocidad de transporte mucociliar nasal con los valores de IgE en KU/1, obtenemos un coeficiente de correlación de -0.023, por lo que tampoco existe una correlación significativa entre

Figura 26 : Tránsito mucoso nasal con radioisótopos en un paciente afecto de rinoopatía alérgica en fase no activa

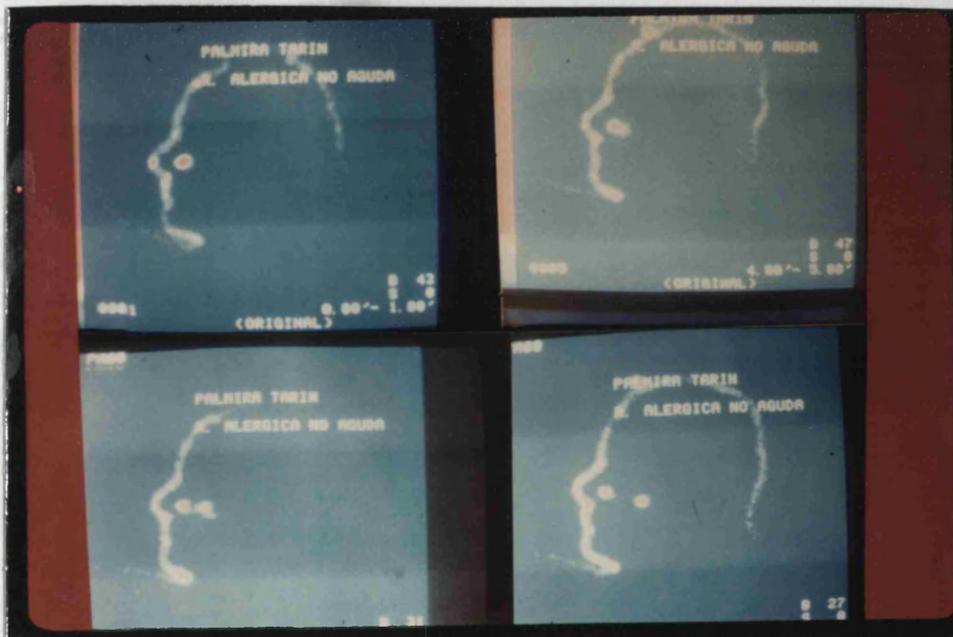
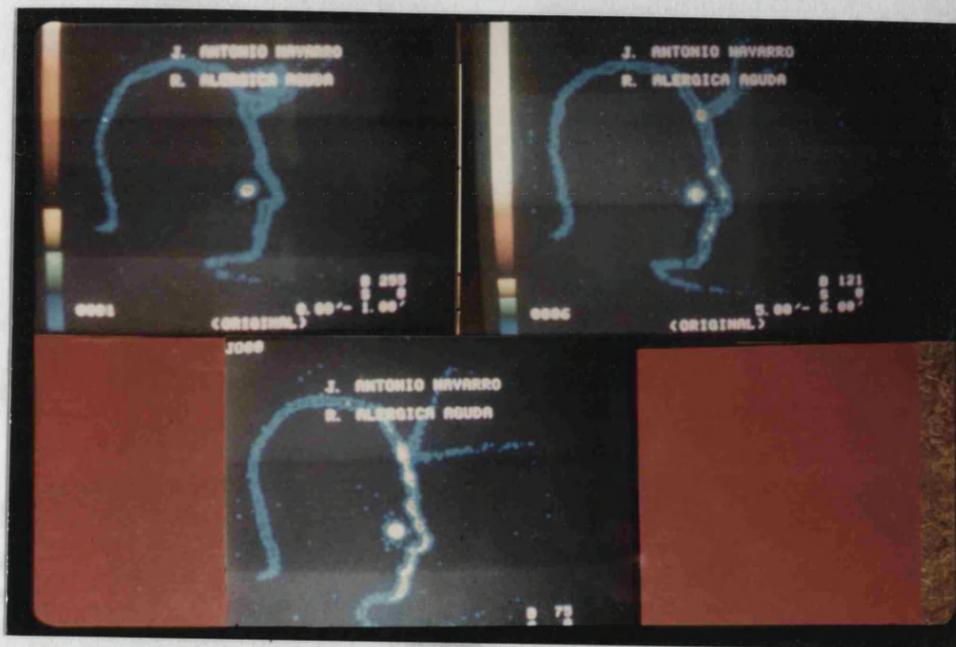


Figura 27 : Tránsito mucoso nasal con radioisótopos en un paciente afecto de rinopatía alérgica en fase activa. Se observa ausencia de transporte



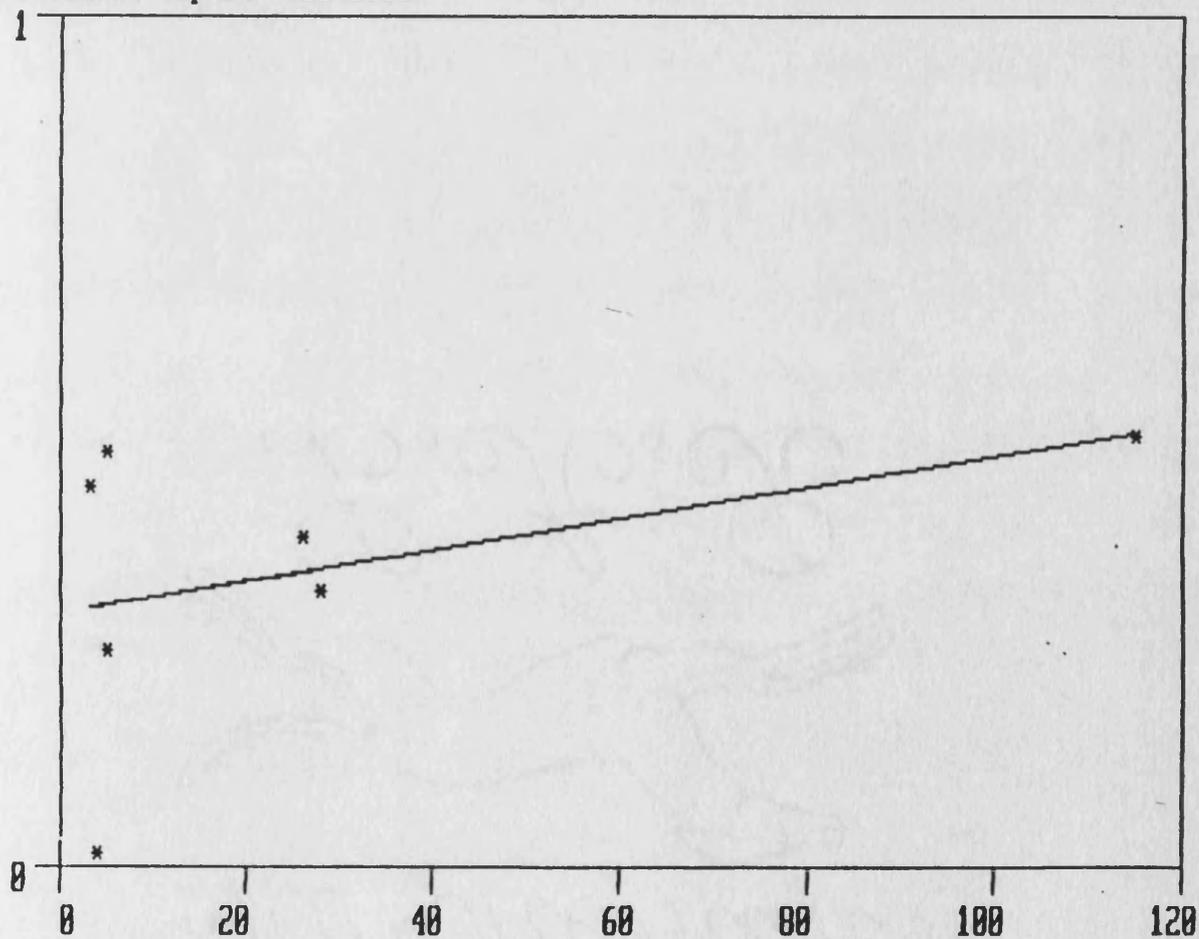
Gráfica 14 ; Rinopatía alérgica : Correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la velocidad de transporte mucociliar nasal

$$Y = 1.821634E-03 * X + .2938252$$

Coefficiente de correlacion: .4487763

Significacion: p= .3222342

Desviacion tipica: .1643819



velocidad de transporte mucociliar nasal y valores de IgE en la rino patía alérgica (gráfica 15), siendo esta correlación poco significativa.

### C) RINOPATIA VASOMOTORA

Hemos estudiado a 30 pacientes diagnosticados de rino patía vasomotora, en 25 de los cuales hemos usado polvo de carbón vegetal y en 5 Seroalbúmina-Tc99m. Exponemos a continuación los resultados obtenidos con cada uno de los métodos.

#### C.1.- Polvo de carbón vegetal. Rino patía vasomotora:

En la tabla 33 aparecen los resultados obtenidos en tiempo de transporte mucociliar nasal en minutos. Cada uno de los casos se corresponde con los de la tabla 11.

Tabla 33 ; Rino patía vasomotora, Polvo de carbón vegetal.

Tiempo de transporte en minutos, n=25

Caso      Tiempo en minutos

1	7
2	7
3	8
4	9
5	9

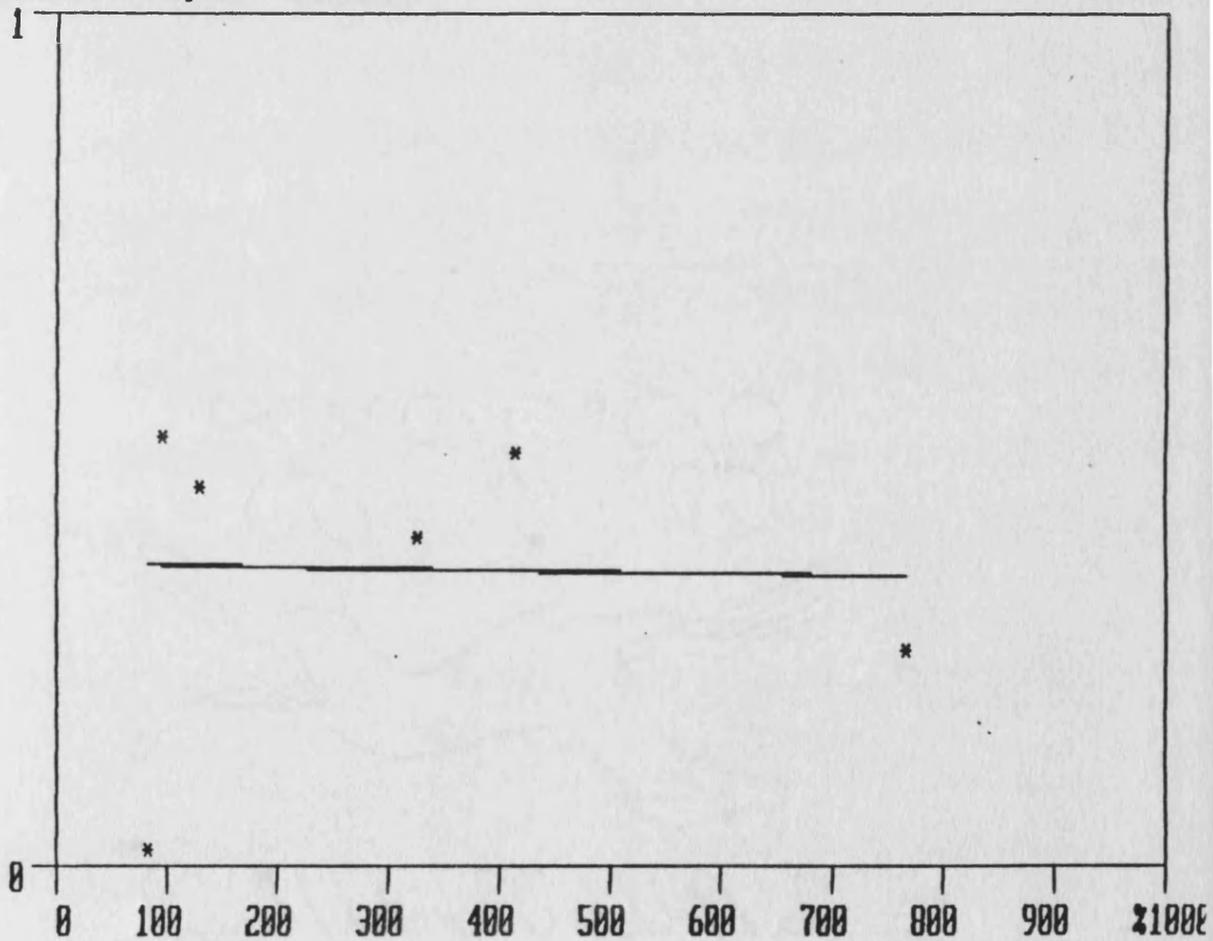
Gráfica 15 ; Rinopatía alérgica ; Correlación entre valores de IgE total en  
KU/l y velocidad de transporte mucociliar nasal

$$Y = -1.590852E-05 * X + .3498044$$

Coefficiente de correlacion:  $-.0230039$

Significacion:  $p = .9655002$

Desviacion tipica:  $.2043658$

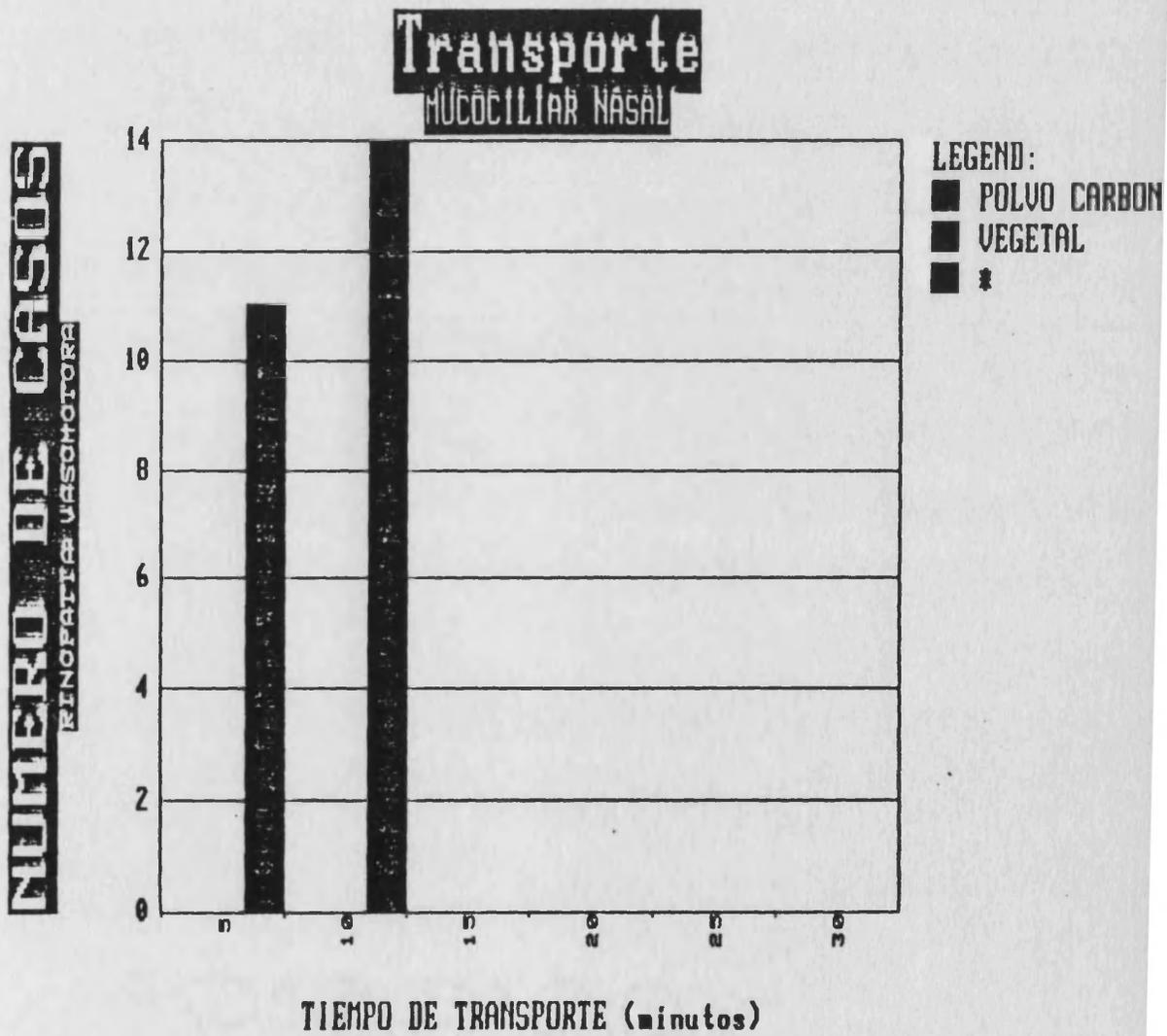


6	9
7	9
8	9
9	9
10	9
11	10
12	10
13	10
14	10
15	10
16	10
17	12
18	13
19	13
20	14
21	15
22	15
23	15
24	15
25	15

El tiempo de transporte mucociliar nasal ha variado entre 7 y 15 minutos, con un tiempo promedio de 10.36  $\pm$  2.464 minutos.

En la gráfica 16 podemos observar la distribución de estos 25 casos, con un máximo acúmulo entre los minutos 10 y 15 a diferencia de lo que ocurre en los sujetos normales, donde el mayor acúmulo de casos se da entre los

Gráfica 16 : Representación gráfica de los tiempos de transporte mucociliar nasal de sujetos con rinospatía vasomotora



minutos 5 y 10 (gráfica 17). Sin embargo, como puede observarse en esta gráfica 17 la distribución es muy parecida en estos dos colectivos. En la gráfica 18 vemos la diferencia con la rino patía alérgica inactiva, donde la mayoría de casos se acumulan entre los minutos 10 y 20, en tanto que en la rino patía vasomotora esto ocurre en los minutos 9 y 10.

Comparando mediante la *t* de Student los resultados obtenidos en sujetos normales y con rino patía vasomotora, resulta una diferencia significativa entre ambos colectivos ( $p=0.000877$ ), siendo el tiempo de transporte mayor en la rino patía vasomotora (la velocidad es menor):

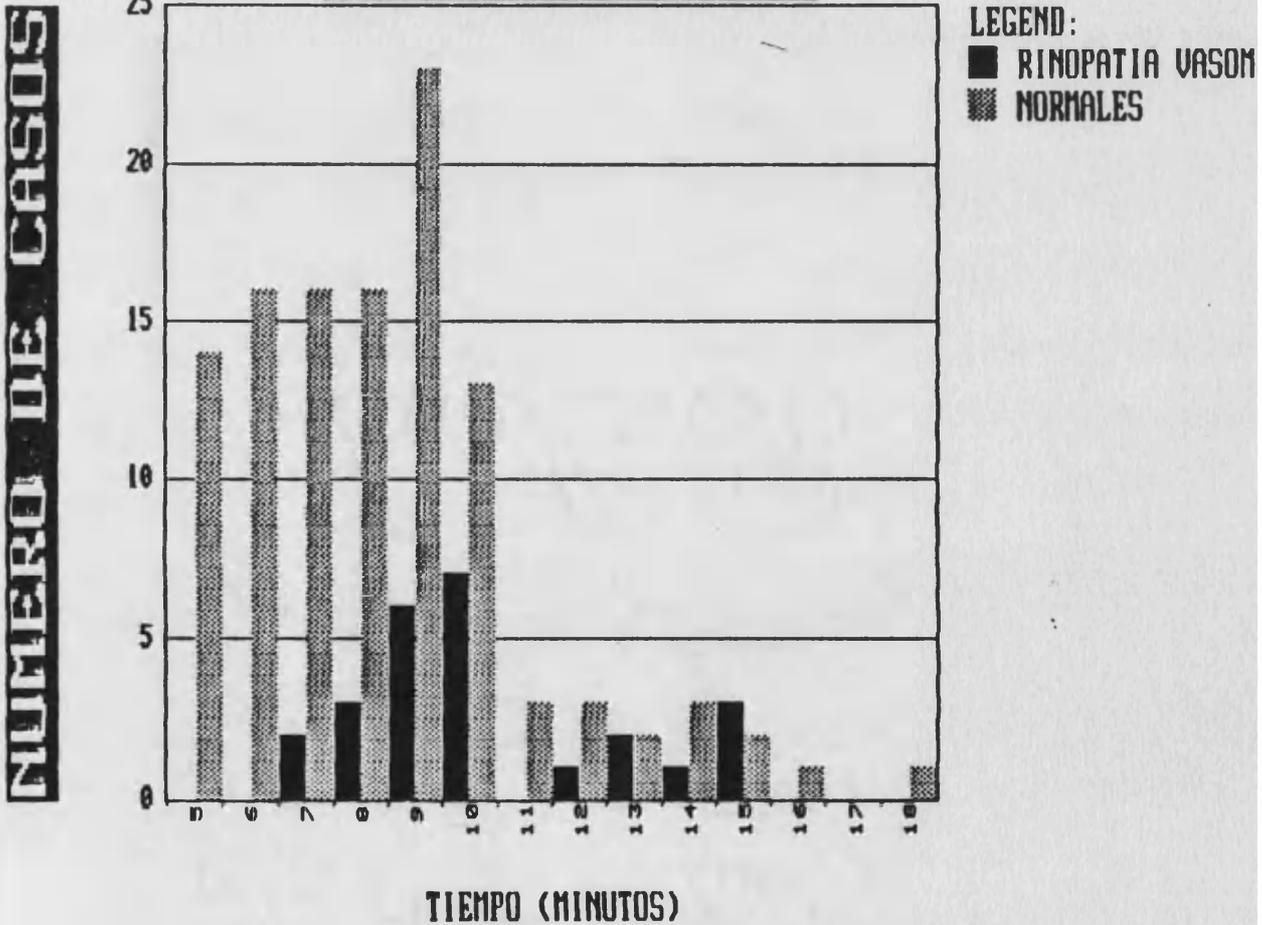
<i>N</i> =113	<i>med</i> =8.350	<i>sd</i> =2.6
<i>N</i> =25	<i>med</i> =10.36	<i>sd</i> =2.46
<i>t</i> =3.658	<i>p</i> =0.000877	

Dado que todas las determinaciones en los pacientes con rino patía vasomotora se han llevado a cabo por las mañanas, hemos comparado también los resultados en esta eventualidad (sujetos normales-mañanas), resultando también una diferencia significativa (tiempo de transporte mayor en la rino patía vasomotora), aunque la diferencia es mucho menor :  $p=0.0273$  :

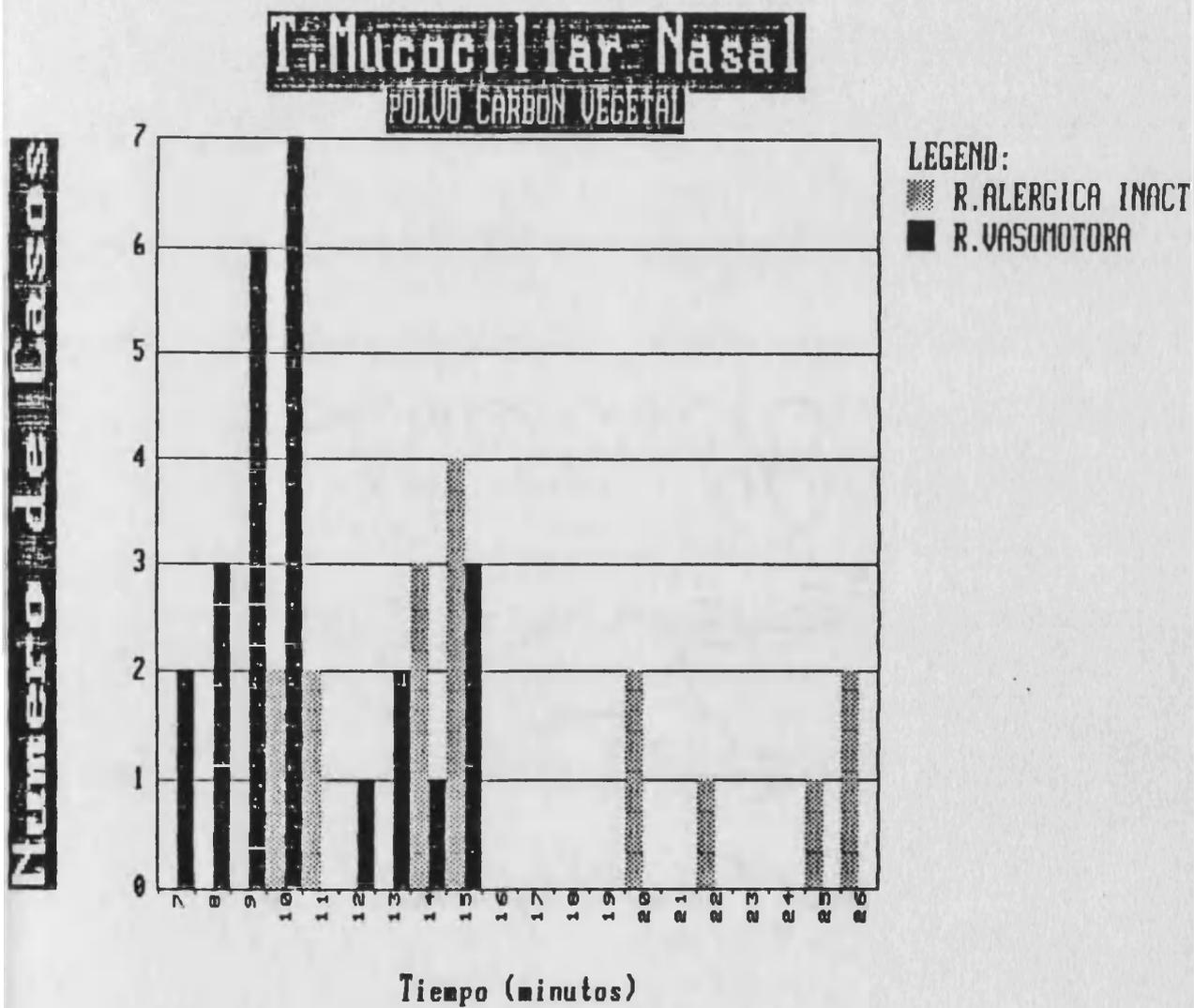
<i>N</i> =42	<i>med</i> =8.88	<i>sd</i> =2.46
<i>N</i> =25	<i>med</i> =10.36	<i>sd</i> =2.66
<i>t</i> =2.310	<i>p</i> =0.0273	

Gráfica 17 : Gráfica comparativa de los tiempos de transporte mucociliar nasal de sujetos normales y con rinopatía vasomotora

**POLVO CARBON VEGETAL**  
**RINOPATIA VASOMOTORA - NORMALES**



Gráfica 18 ; Gráfica comparativa de los tiempos de transporte mucociliar nasal de sujetos afectos de rinopatía alérgica y de rinopatía vasomotora



Si comparamos ahora los resultados de la rinopatía vasomotora con los de la rinopatía alérgica inactiva mediante la t de Student, resulta una diferencia significativa de tiempos de transporte entre ambas ( $p < 0.001$ ) siendo el tiempo de transporte mucho mayor en la rinopatía alérgica inactiva :

<i>N</i> =17	<i>med</i> =16.705	<i>sd</i> =5.5875
<i>N</i> =25	<i>med</i> =10.36	<i>sd</i> =2.66
	<i>t</i> =4.4	<i>p</i> <0.001

La diferencia con la rinopatía alérgica activa es obvia, ya que los resultados obtenidos en este último caso nos indican que existe un estasis mucoso.

Si correlacionamos el tiempo de transporte con el tiempo de evolución de la enfermedad obtenemos que no existe correlación significativa entre ambos parámetros, con un coeficiente de correlación de 0.4244, existiendo una alta significación en esta correlación :  $p = 0.0344$ . (Gráfica 19).

#### C.2.- Seroalbúmina-Tc99m. Rinopatía vasomotora:

Reflejamos en la tabla 34 los resultados obtenidos en los 5 pacientes diagnosticados de rinopatía vasomotora y estudiados con este método, con los resultados expresados en velocidad de transporte mucociliar nasal en cm/min. Cada uno de los casos se corresponde con los de la tabla 12.

Gráfica 19 ; Rinopatía vasomotora ; Correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el tiempo de transporte mucociliar nasal

$$Y = .4907069 * X + 8.98917$$

Coefficiente de correlacion: .4244933

Significacion:  $p = 3.442991E-02$

Desviacion tipica: 2.480631

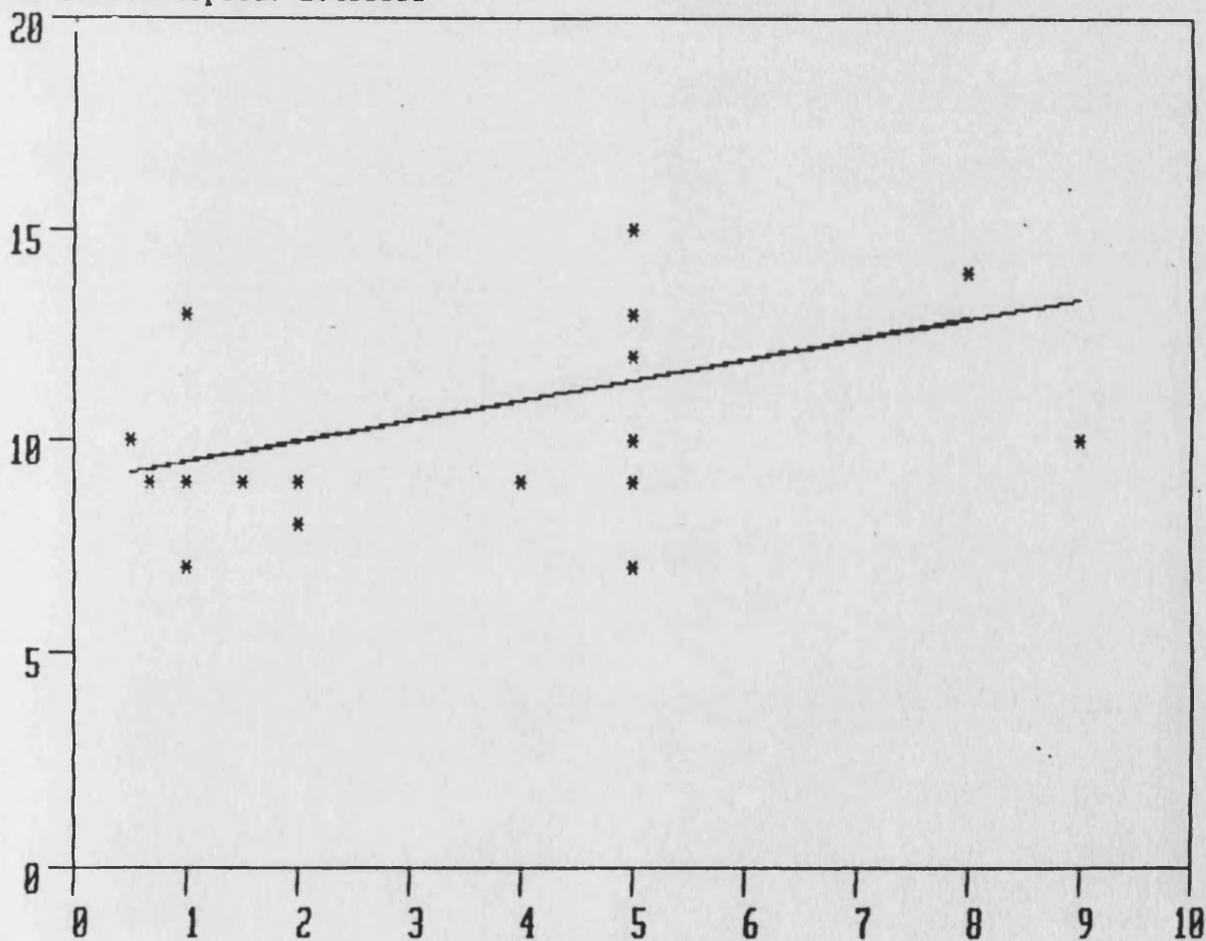


Tabla 34 ; Rinopatía vasomotora, Velocidad de transporte mucociliar nasal en cm/min, Seroalbúmina-Tc99m, n=5

<u>Caso</u>	<u>Velocidad en cm/min</u>
1	1,00
2	0,782
3	0,675
4	0,631
5	0,400

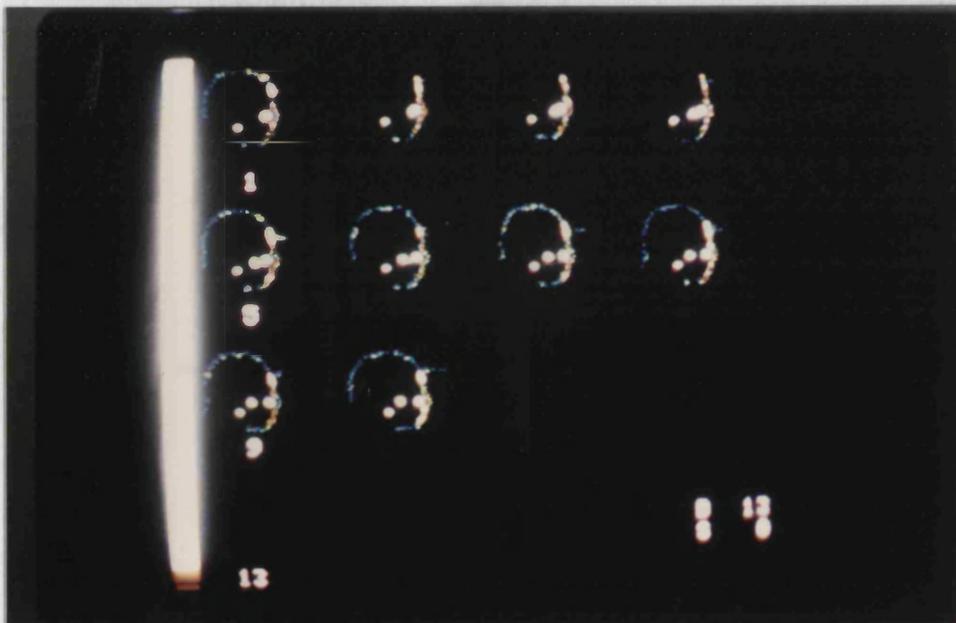
La velocidad varía entre 0.4 y 1 cm/min, con un promedio de  $0.6976 \pm 0.2191$  cm/min.

En la figura 28 se recogen las imágenes obtenidas con la gammacámara y el ordenador en un paciente con rinopatía vasomotora, agrupando todo el estudio en la pantalla en un tiempo único, efecto conseguido gracias al ordenador.

Si comparamos estos resultados con los de los sujetos normales mediante la t de Student deducimos que en esta serie no existe diferencia significativa entre la velocidad de transporte mucociliar nasal de sujetos normales y pacientes con rinopatía alérgica :  $p=0.3135$  :

<i>N=5</i>	<i>med=0.697</i>	<i>sd=0.19</i>
<i>N=10</i>	<i>med=0.807</i>	<i>sd=0.18</i>
	<i>t=1.076</i>	<i>p=0.3135</i>

Figura 28 ; Tránsito mucoso nasal con radioisótopos en un paciente afecto de rinopatía vasomotora. Se ha colocado un punto de referencia en la orofaringe



Comparando ahora los resultados obtenidos en la rinopatía alérgica inactiva, con el mismo método de medida, existe una diferencia significativa ( $p=0.018229$ ), siendo la velocidad de transporte mayor en la rinopatía vasomotora que en la rinopatía alérgica :

<i>N=7</i>	<i>med=0.34</i>	<i>sd=0.168</i>
<i>N=5</i>	<i>med=0.697</i>	<i>sd=0.219</i>
<i>t=3.064</i>	<i>p=0.018229</i>	

Si correlacionamos la velocidad de transporte mucociliar nasal con el tiempo de evolución de la rinopatía vasomotora, no existe una correlación significativa entre estos dos parámetros, con un coeficiente de correlación de  $-0.0866069$ , siendo esta correlación en esta serie poco significativa :  $p=0.8898$  (gráfica 20)

#### **D) RINITIS VIRICA AGUDA**

En los quince casos estudiados con polvo de carbón vegetal el tiempo de transporte mucociliar nasal es mayor de 45 minutos, tiempo máximo de duración de la prueba, por lo que consideramos que en esta enfermedad existe un estasis mucoso, hecho observado por otros autores como veremos en la discusión.

Gráfica 20 : Rinopatía vasomotora ; Correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la velocidad de tránsito mucoso nasal

$$Y = -.7783585 * X + 4.136168$$

Coefficiente de correlación:  $-8.668692E-02$  Significación:  $p = .8898666$

Desviación típica: 2.242468



### E) RECIEN NACIDOS NORMALES

En los diez recién nacidos normales estudiados con Seroalbúmina-Tc99m hemos obtenido la velocidad de transporte mucociliar nasal en cm/min. En la tabla 35 se muestran los diez casos. Cada uno de ellos se corresponde con los expuestos en la tabla 14.

Tabla 35 ; Recién nacidos, Velocidad de transporte mucociliar nasal en cm/min, Seroalbúmina-Tc99m

<u>Caso</u>	<u>Velocidad en cm/min</u>
1	0,116
2	0,332
3	0,522
4	0,597
5	0,600
6	0,606
7	0,701
8	0,766
9	0,938
10	0,974

La velocidad varía entre 0.116 y 0.974 cm/min, con un promedio de  $0.6152 \pm 0.25858$  cm/min.

Si comparamos esta serie con los diez casos de adultos normales estudiados con el mismo método deducimos

que no existe una diferencia significativa entre velocidad de transporte mucociliar nasal de recién nacidos y de adultos normales :  $p=0.074497$  :

$N=10$	$med=0.807$	$sd=0.185$
$N=10$	$med=0.6152$	$sd=0.2585$
$t=1.908$	$p=0.074497$	

En la figura 29 podemos observar la imagen obtenida con la gammacámara y el ordenador. Se aprecia muy bien la progresión de la seroalbúmina marcada con el paso de los minutos hasta que desemboca en la faringe. En este caso no aparece la silueta de la cara y solo un punto de referencia constante. Ello se debe a que dibujar esa silueta con el lápiz radiactivo molesta al niño que se mueve ante este contacto y dificulta el estudio.

Hemos correlacionado los parámetros que aparecen en la tabla 14 con la velocidad de transporte mucociliar nasal para averiguar si ésta estaba influenciada por alguno de estos parámetros : edad, edad gestacional, test de APGAR, forma de nacimiento.

a) Correlación edad/velocidad de transporte mucociliar nasal (gráfica 21) : No existe correlación significativa en nuestra serie. Coeficiente de correlación = 0.2160749

b) Correlación edad gestacional/velocidad de transporte mucociliar nasal (gráfica 22). No existe

Figura 29 : Transporte mucociliar nasal con radioisótopos en un recién nacido normal. Se observa el punto de referencia a la altura de la punta de la nariz y la progresión del trazador hasta faringe



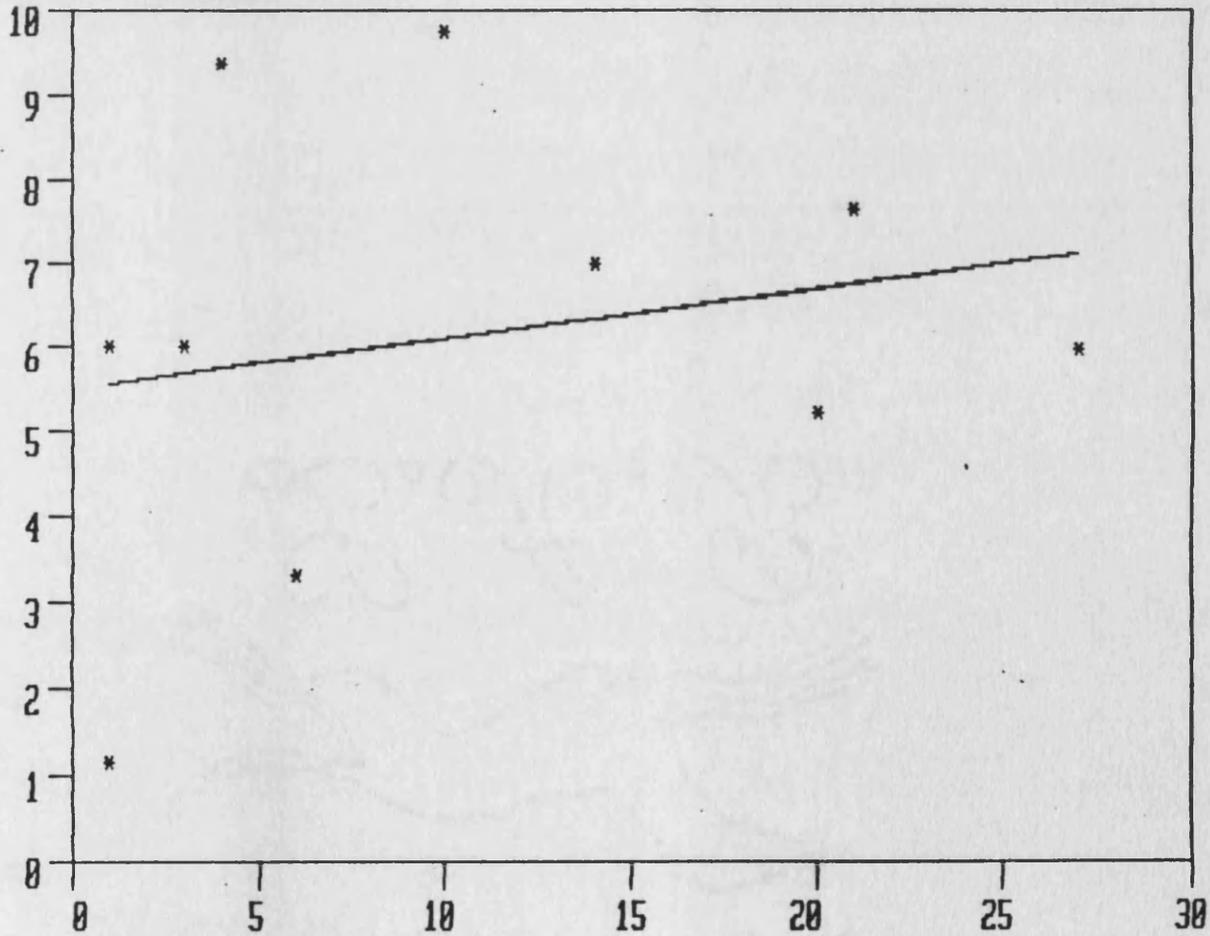
Gráfica 21 ; Recién nacidos ; Correlación entre la edad y la velocidad de transporte mucociliar nasal

$$Y = 5.985845E-02 * X + 5.504516$$

Coefficiente de correlacion: .2160749

Significacion: p= .5487928

Desviacion tipica: 2.677807



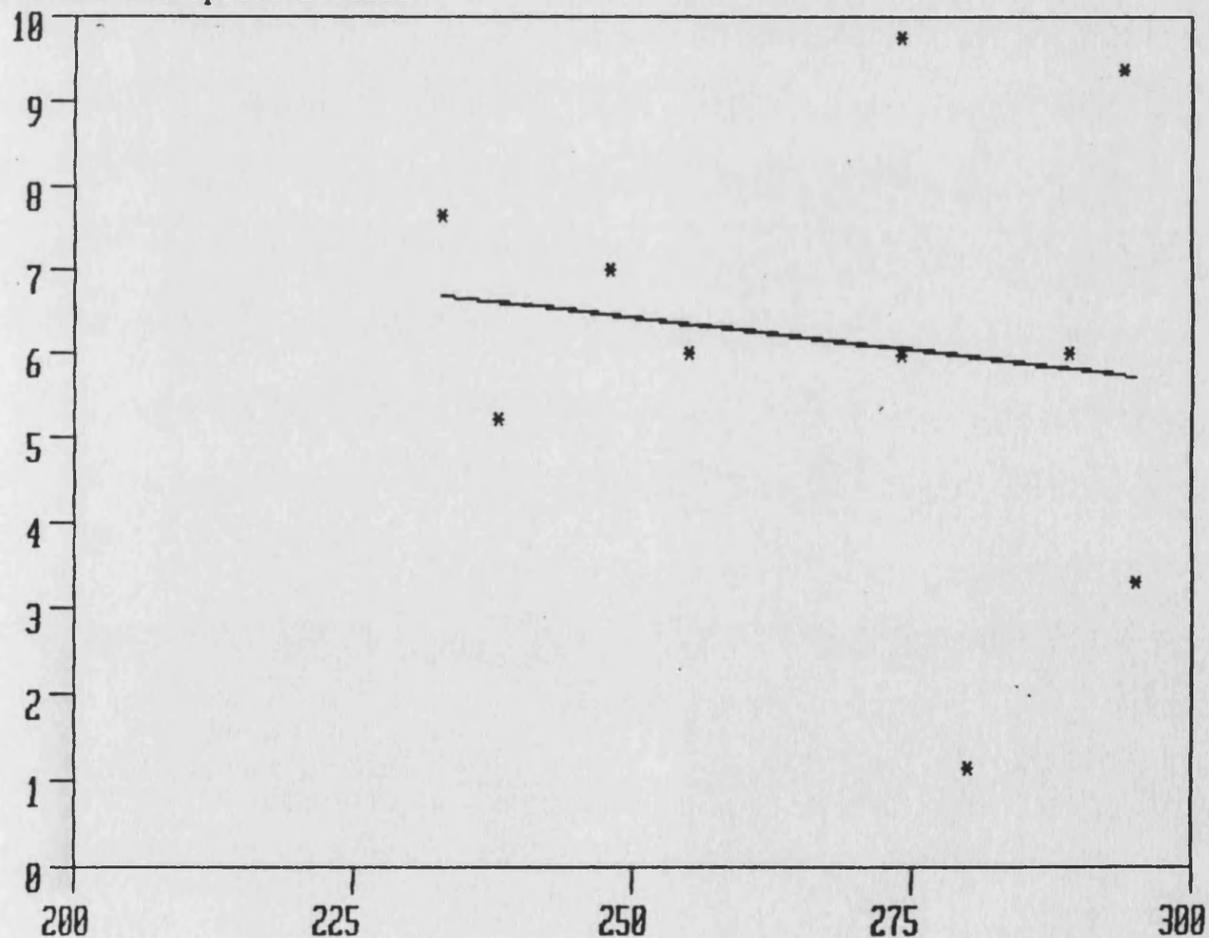
Gráfica 22 : Recién nacidos ; Correlación entre la edad gestacional  
y la velocidad de transporte mucociliar nasal

$$Y = -1.576923E-02 * X + 10.37115$$

Coefficiente de correlacion:  $-.1401924$

Significacion:  $p = .6992856$

Desviacion tipica:  $2.71551$



correlación significativa entre estas dos variables en la serie estudiada. Coeficiente de correlación = -0.1401924

c) Correlación APGAR/Velocidad de transporte mucociliar nasal (gráfica 23). No existe correlación significativa entre ambos en la serie estudiada. Coeficiente de correlación = 0.4903804.

c) Comparación entre forma de nacimiento (parto espontáneo o cesárea) y velocidad de transporte mucociliar nasal. Analizada mediante la t de Student la velocidad de transporte mucociliar nasal de estos dos grupos, resulta que no existe una diferencia significativa entre velocidad de transporte mucociliar nasal de recién nacidos de parto espontáneo y recién nacidos mediante cesárea :  $p=0.968039$

$N=6$	$med=0.613$	$sd=0.288$
$N=3$	$med=0.622$	$sd=0.3037$
$t=0.043$	$p=0.968039$	

Dado que solo existe un caso de parto inducido y también un solo caso de un niño que requirió maniobras de reanimación, no se ha podido establecer correlación/comparación entre velocidad de transporte mucociliar nasal y estos dos parámetros.

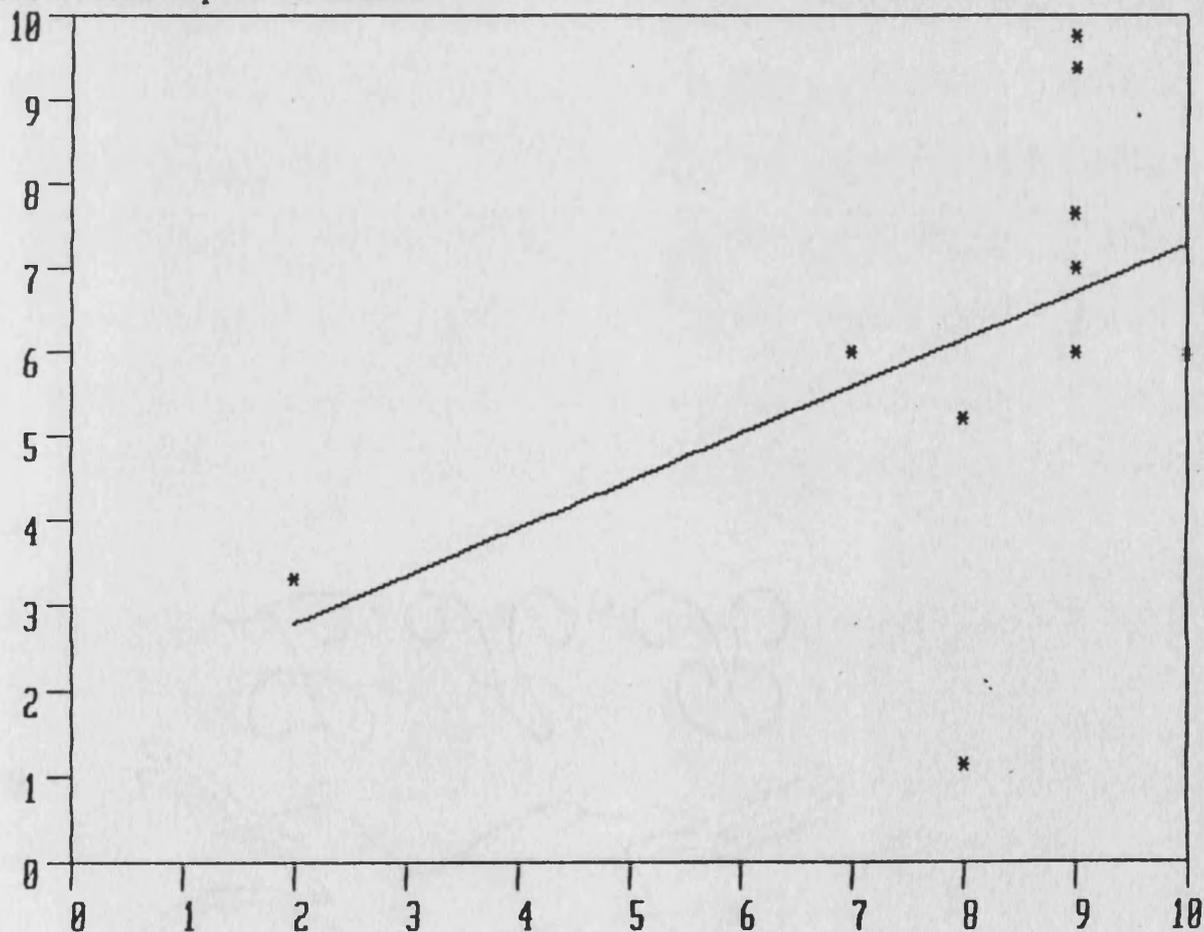
Gráfica 23 ; Recién nacidos ; Correlación del test de APGAR con  
la velocidad de transporte mucociliar nasal

$$Y = .5608685 * X + 1.65805$$

Coefficiente de correlacion: .4903884

Significacion: p= .1501619

Desviacion tipica: 2.390194



#### F) RECIÉN NACIDO CON SÍNDROME DE KARTAGENER

El recién nacido con síndrome de inmovilidad ciliar se estudió también con Seroalbúmina-Tc99m. El estudio se llevó a cabo en tres ocasiones distintas para tener la seguridad de que los resultados eran fiables : a los 10 días del nacimiento, a los 23 y a los 90 días.

La velocidad de transporte mucociliar nasal fue en las tres determinaciones de 0 cm/min. Esto sugiere un estasis mucociliar, en este caso por fallo en el movimiento ciliar. En la figura 30 observamos uno de los tres estudios donde vemos que el marcador colocado sobre la mucosa nasal no se mueve con el paso del tiempo. En los tres estudios la imagen es idéntica.

Después del primer estudio y ante el resultado obtenido, tomamos una muestra de mucosa nasal del cornete inferior para analizar los cilios con el microscopio electrónico. Esto mismo lo hicimos en un recién nacido normal para comparar los cilios de ambos. Con ello obtuvimos el resultado esperado (Figuras 31 y 32) : el cilio del recién nacido normal muestra una estructura completa, con todos sus componentes, mientras que en el cilio del recién nacido con síndrome de Kartagener existe un defecto de los brazos de dineína, algunos de los cuales faltan por completo y otros son cortos y desestructurados.

Figura 30 : Transporte mucociliar nasal con radioisótopos en un recién nacido con Síndrome de Kartagener, Se comprueba la ausencia de desplazamiento del trazador

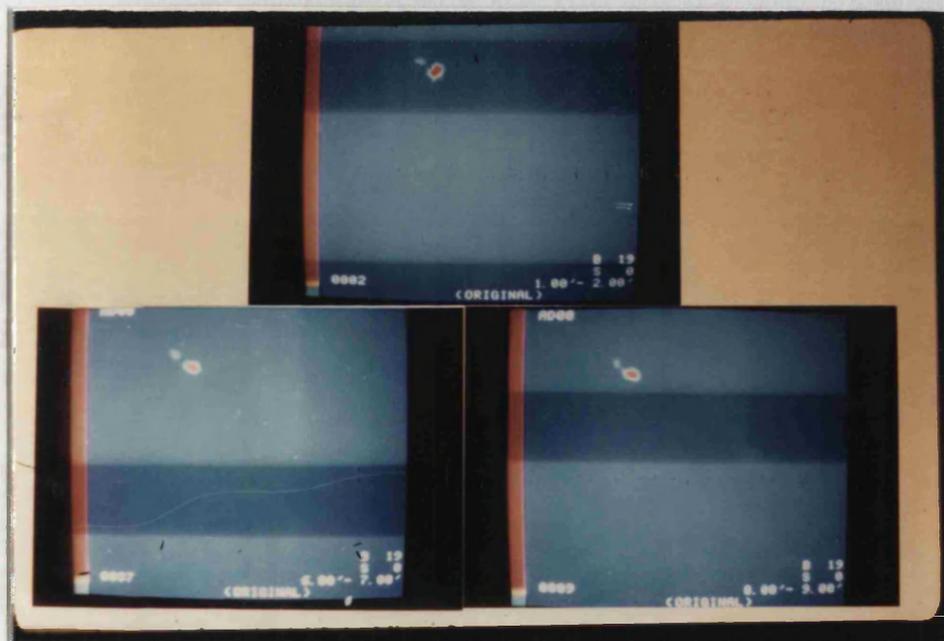


Figura 31 ; Corte transversal de un cilio tomado de la mucosa nasal  
de un recién nacido normal

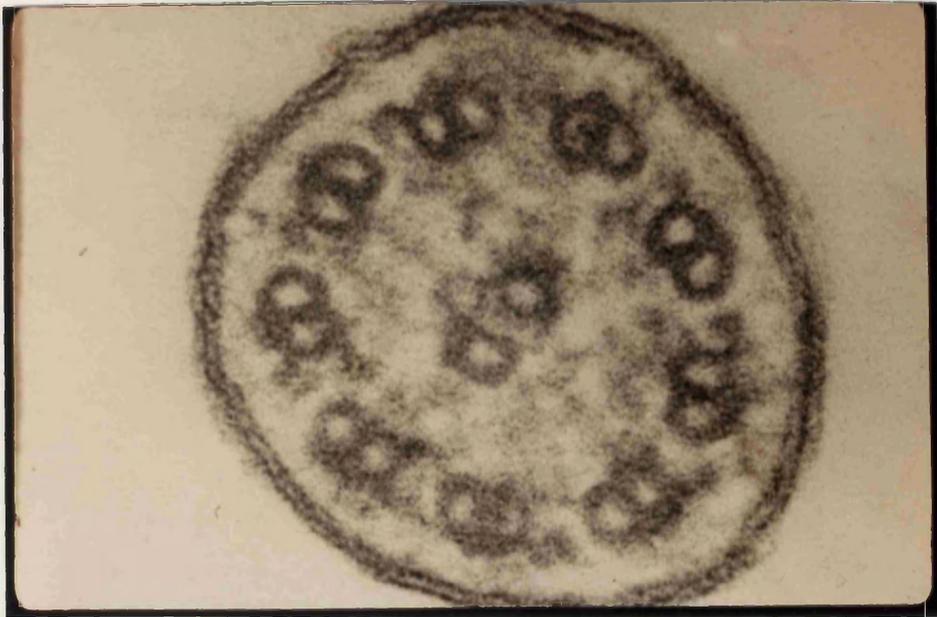


Figura 32 ; Corte transversal de un cilio tomado de la mucosa nasal  
de un recién nacido con Síndrome de Kartagener, Se observa  
la ausencia y desestructuración de los brazos de dineína



**G) LARINGUECTOMIZADOS (Laringuectomía total)**

Hemos estudiado a 31 pacientes sometidos a laringuectomía total por neoplasia laríngea con polvo de carbón vegetal. En la tabla siguiente se muestran los resultados obtenidos en tiempos de transporte mucociliar nasal en minutos. Cada uno de los casos se corresponde con los de la tabla 13.

Tabla 36; Laringuectomizados, Polvo de carbón vegetal.

Tiempo de transporte en minutos, n=31

Caso    Tiempo en minutos

1	6
2	7
3	8
4	8
5	9
6	10
7	10
8	10
9	11
10	11
11	12
12	12
13	13
14	13

15	13
16	13
17	13
18	14
19	14
20	14
21	14
22	15
23	18
24	19
25	21
26	23
27	23
28	>45
29	>45
30	>45
31	>45

El tiempo de transporte mucociliar nasal varía entre 6 y 23 minutos, con un promedio de  $13.111 \pm 4.475002$  minutos. En cuatro casos (13%) el tiempo de transporte fue mayor de 45 minutos y por tanto en estos casos consideramos que existe un estasis mucociliar.

Comparando estos resultados con los obtenidos en sujetos normales mediante la t de Student, resulta que existe una diferencia significativa entre tiempos de transporte mucociliar nasal de sujetos normales y

laringuectomizados, siendo el tiempo de transporte significativamente mayor (la velocidad significativamente menor) en los laringuectomizados, excluyendo de las dos series los casos de ausencia de transporte.  $p=0.00001$

$N=113$                        $med=8.35$                        $sd=2.608$

$N=27$                          $med=13.111$                        $sd=4.475$

$t=5.371$                        $p=0.00001$

Si correlacionamos el tiempo transcurrido tras la laringuectomía con el tiempo de transporte mucociliar nasal (gráfica 24) obtenemos que no existe una correlación significativa entre ambos parámetros, con un coeficiente de correlación de  $-0.1823489$ , siendo esta correlación en esta serie poco significativa:  $p=0.3626415$ .

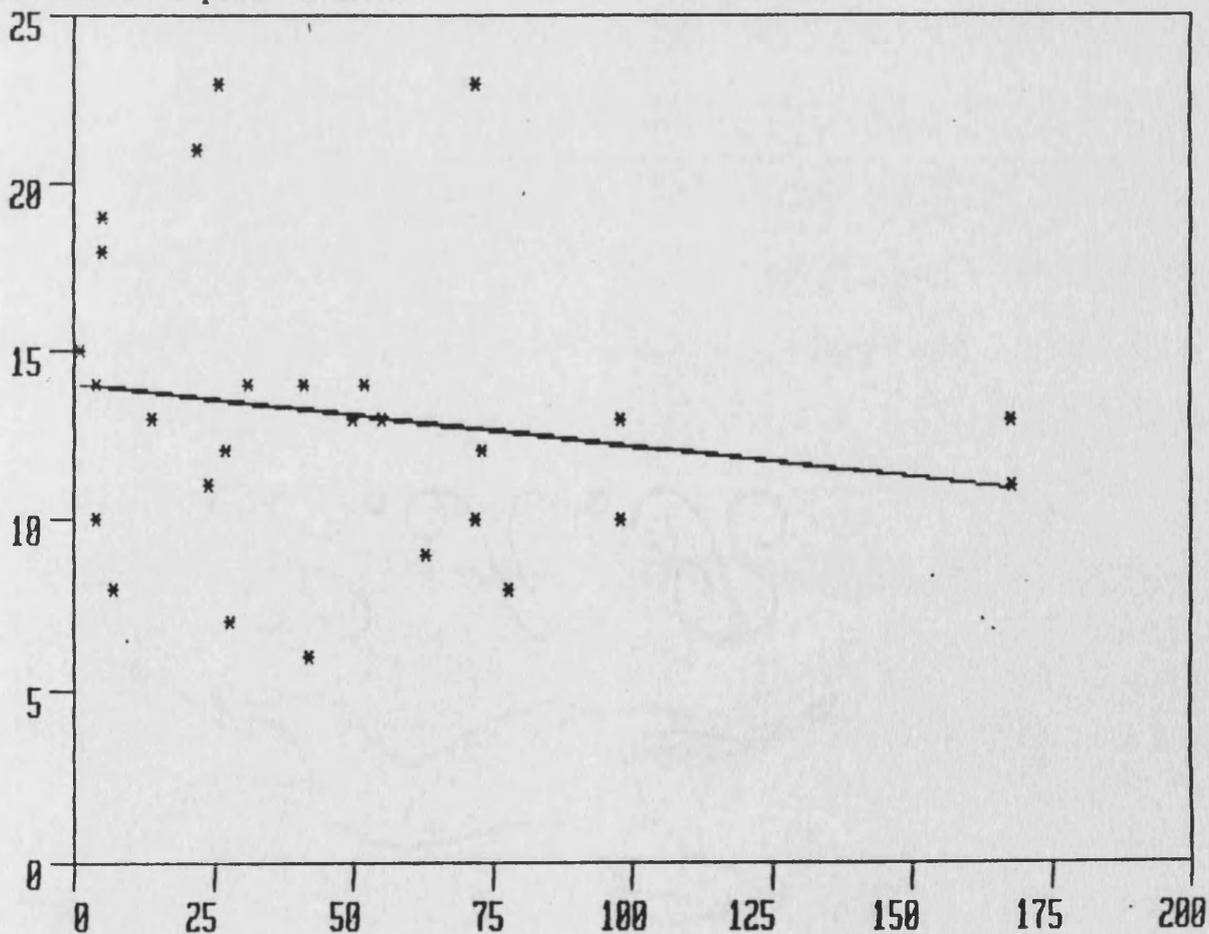
Gráfica 24 : Laringuectomizados : Correlación del tiempo transcurrido  
tras la laringuectomía con el tiempo de transporte  
mucociliar nasal

$$Y = -1.819415E-02 * X + 14.00599$$

Coefficiente de correlación:  $-.1823489$

Significación:  $p = .3626415$

Desviación típica:  $4.48711$



## H) VALORACION DEL EFECTO DEL pH

Hemos estudiado el efecto de una solución de pH básico (pH=8) y ácido (pH=6.8) con respecto al pH de la secreción nasal normal (pH=7.42-7.57) de la forma expuesta en el apartado correspondiente de "material y métodos".

### H.1.- Efecto de una solución de pH 8:

La hemos aplicado a 10 sujetos normales, calculando el tiempo de transporte mucociliar nasal en minutos con polvo de carbón vegetal. En la tabla 37 aparecen los resultados obtenidos. La columna encabezada por "nada" corresponde a los tiempos obtenidos en la fosa nasal no manipulada y en la encabezada por "pH 8" los tiempos resultantes en la fosa nasal en la que hemos colocado la solución de pH 8. Cada uno de los casos se corresponde con los de la tabla 15.

Tabla 37 : Tiempo de transporte mucociliar nasal en minutos.

Efecto de una solución de pH 8, n=10

Caso      "nada"      "pH 8"

1	11	11
2	7	7
3	6	6
4	7	7

5	5	5
6	5	5
7	10	9
8	5	5
9	18	20
10	5	5

Si comparamos los resultados obtenidos en las dos series mediante la t de Student para datos apareados obtenemos que no existe una diferencia significativa entre ambas ( $p=0.4433319$ ). De ello debemos deducir que una solución de  $PO_4Na_2H$  de pH 8 no modifica el transporte mucociliar nasal (Tabla 38).

H.2.- Efecto de una solución de pH 6.8:

También la hemos aplicado a 10 sujetos normales y hemos calculado el tiempo de transporte mucociliar en minutos con polvo de carbón vegetal. En la tabla 39 expresamos los resultados obtenidos. La expresión de los resultados es exactamente la misma que en el caso anterior. Cada caso se corresponde con los expuestos en la tabla 16.

Tabla 39 : Tiempo de transporte mucociliar nasal en minutos

Efecto de una solución de pH 6,8

Caso "nada" "pH 6.8"

1 5 7

Tabla 38 : Efecto de una solución de pH 8 y de otra de pH 6.8 sobre el transporte mucociliar nasal

pH 8

11	11
7	7
6	7
7	7
5	5
5	5
10	9
5	5
10	20
5	5

$m(X) = 7.9$      $m(Y) = 8.100001$   
 $s(X) = 4.148628$      $s(Y) = 4.629615$   
 $ECM = .7745967$   
 $m(D) = -.2$   
 $s(m(D)) = .2494438$   
 10 pares de datos  
 9 grados de libertad  
 $t = .8017838$      $p = .4433319$

pH 6.8

5	7
5	10
9	11
9	10
5	7
6	16
7	9
10	10
9	9
8	9

$m(X) = 7.4$      $m(Y) = 9.8$   
 $s(X) = 1.837873$      $s(Y) = 2.529822$   
 $ECM = 3.660601$   
 $m(D) = -2.4$   
 $s(m(D)) = .9213517$   
 10 pares de datos  
 9 grados de libertad  
 $t = 2.604869$      $p = 2.850974E-02$

2	6	10
3	9	11
4	9	10
5	5	7
6	6	16
7	7	9
8	10	10
9	9	9
10	8	9

Si comparamos los resultados obtenidos en las dos series mediante la t de Student para datos apareados (Tabla 38) obtenemos que existe una diferencia significativa entre ambas ( $p=0.02850974$ ), estando el transporte enlentecido en la fosa nasal donde hemos colocado la solución de  $\text{PO}_4\text{Na}_2\text{H}$  de pH 6.8. De ello deducimos que una solución de estas características de pH ácido con respecto a la secreción nasal, enlentece el transporte mucociliar nasal.

#### I) VALORACION DEL EFECTO DE LOS ANESTESICOS LOCALES

##### LIDOCAINA Y TETRACAINA

Hemos estudiado el efecto de estos dos anestésicos en 22 sujetos normales con polvo de carbón vegetal y de la forma expuesta en el correspondiente apartado de "material y métodos".

I.1.- Efecto de la lidocaína:

La lidocaína la hemos aplicado a 10 sujetos normales. En la tabla 40 aparecen los resultados obtenidos, cada uno de los cuales se corresponde con los de la tabla 17. En la columna encabezada por "nada" figura el tiempo de transporte mucociliar nasal en minutos de la fosa nasal no manipulada. En la columna encabezada por "lidocaína" el tiempo de transporte en minutos de la fosa nasal donde hemos depositado el fármaco

Tabla 40 : Tiempo de transporte mucociliar nasal en minutos.

Efecto de la lidocaína, n=10

<u>Caso</u>	<u>"nada"</u>	<u>"lidocaína"</u>
1	6	6
2	6	5
3	6	6
4	7	7
5	5	5
6	13	14
7	5	5
8	8	7
9	7	7
10	6	6

Si comparamos los resultados obtenidos en las dos series mediante la t de Student para datos

apareados, obtenemos que no existe una diferencia significativa entre ambas ( $p=0.5910512$ ). De ello deducimos que la lidocaína, a la concentración utilizada no altera el transporte mucociliar nasal (Tabla 41).

I.2.- Efecto de la tetracaína:

la hemos aplicado a 12 individuos normales y hemos procedido exactamente de la misma forma que en el caso anterior. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 42, donde cada caso se corresponde con los expuestos en la tabla 18.

Tabla 42 ; Tiempo de transporte mucociliar nasal en minutos

Efecto de la tetracaína, n=12

<u>Caso</u>	<u>"nada"</u>	<u>"tetracaína"</u>
1	5	8
2	7	20
3	12	30
4	12	25
5	6	10
6	8	20
7	10	14
8	9	7
9	8	10
10	8	7
11	7	8
12	>45	>45

Tabla 41 : Efecto de la lidocaina y de la tetracaina sobre el  
transporte mucociliar nasal

Lidocaina	-		
6	6		
6	5		
6	6		
7	7		
5	5		
13	14		
5	5		
8	7		
7	7		
6	6		
m(X)	= 6.9	m(Y)	= 6.8
s(X)	= 2.330951	s(Y)	= 2.658321
ECM	= .5477226		
m(D)	= .1		
s(m(D))	= .1795055		
10	pares de datos		
9	grados de libertad		
t= .557086	p= .5910512		

Tetracaina	8		
7	20		
12	30		
12	25		
6	10		
8	20		
10	14		
9	7		
8	10		
8	7		
7	8		
m(X)	= 8.363636	m(Y)	= 14.45455
s(X)	= 2.248232	s(Y)	= 8.054361
ECM	= 8.826612		
m(D)	= -6.090909		
s(m(D))	= 2.020146		
11	pares de datos		
10	grados de libertad		
t= 3.015083	p= 1.300401E-02		

Comparando mediante la t de Student los resultados obtenidos en estas dos series (Tabla 41), obtenemos una diferencia significativa entre ambas ( $p=0.01300401$ ), de forma que la tetracaína a la concentración y con el excipiente indicados enlentece la velocidad de transporte mucociliar nasal, es decir, aumenta el tiempo de transporte.

#### J) VALORACION DEL EFECTO DE LOS VASOCONSTRICTORES

##### NASALES DE USO TOPICO : OXIMETAZOLINA

Hemos estudiado el efecto del vasoconstrictor nasal oximetazolina (concretamente en la preparación comercial Rinofol<sup>®</sup>) sobre el transporte mucociliar nasal por medio del polvo de carbón vegetal. Para ello hemos aplicado tópicamente este fármaco a 18 individuos sanos y de la forma señalada en el correspondiente apartado de material y métodos

Las determinaciones del tiempo de transporte en minutos se han llevado a cabo a distintos tiempos tras la colocación del fármaco en la mucosa nasal, para observar si existe una "adaptación" del sistema mucociliar a la vasoconstricción.

En la tabla 43, cuyos casos se corresponden con los de la tabla 19, aparecen los resultados obtenidos. Al igual que con los otros fármacos, en la columna encabezada

Tabla 43 ; Tiempo de transporte mucociliar nasal en minutos.

Efecto de la oximetazolina, n=18

<u>Caso</u>	<u>"nada"</u>	<u>"Oximetazolina"</u>	<u>Momento de medida</u>
1	5	5	Inmediatamente
2	6	6	Inmediatamente
3	7	7	Inmediatamente
4	5	6	5 min. después
5	7	13	10 min. después
6	10	14	10 min. después
7	9	9	10 min. después
8	9	20	15 min. después
9	6	20	15 min. después
10	9	11	15 min. después
11	9	9	15 min. después
12	7	12	15 min. después
13	5	8	15 min. después
14	9	9	30 min. después
15	9	9	30 min. después
16	7	7	30 min. después
17	9	9	30 min. después
18	7	7	30 min. después

por "nada" figuran los tiempos de transporte mucociliar nasal obtenidos en la fosa nasal no manipulada. En la columna encabezada por "oximetazolina" los tiempos de transporte de la fosa nasal donde hemos colocado el vasoconstrictor. Existe una tercera columna donde se expresa el momento de la medida tras la aplicación del fármaco :

-inmediatamente tras la aplicación del fármaco : 3 casos.

-a los cinco minutos de la aplicación del fármaco : 1 caso

-a los diez minutos de la aplicación del fármaco : 3 casos

-a los quince minutos de la aplicación del fármaco : 6 casos

-a los treinta minutos de la aplicación del fármaco : 5 casos

Comparando ahora los resultados obtenidos en la fosa nasal no manipulada con los obtenidos en la fosa nasal donde hemos depositado el vasoconstrictor en los distintos momentos, obtenemos los resultados siguientes (mediante la  $t$  de Student para datos apareados) :

1.-Inmediatamente tras su aplicación la oximetazolina no altera el transporte mucociliar nasal ( $p=1$ )

2.-A los cinco minutos, en el caso estudiado, el tiempo de transporte es mayor en un minuto en la fosa nasal manipulada.

3.-A los 10 minutos aumenta el tiempo de transporte de la fosa nasal con oximetazolina, pero no existe una diferencia significativa entre ambas series ( $p=0.1993592$ )

4.-A los 15 minutos el tiempo de transporte ha aumentado aún más en la fosa nasal con oximetazolina, de forma que ya existe una diferencia significativa entre los tiempos de transporte de ambas series ( $p=0.0481602$ )

5.-A los 30 minutos el tiempo de transporte vuelve a ser idéntico en las dos fosas nasales ( $p=1$ ).

De todo ello podemos deducir que la oximetazolina, a la concentración y con el excipiente utilizados, enlentece el transporte mucociliar nasal progresivamente, pero a los 30 minutos el flujo de moco ha recuperado su velocidad normal

**DISCUSSION**

La nariz está dotada morfológica y funcionalmente para modificar las noxas adversas del aire ambiental. Ninguna otra parte de la vía aérea puede desarrollar esta tarea sin sufrir una injuria. Para el cumplimiento de esta misión es esencial que la superficie de las fosas nasales posea continuamente secreciones y que estas secreciones sean permanentemente renovadas y arrastradas. Este es el papel del sistema de transporte mucociliar nasal. El síndrome de inmotilidad ciliar y las infecciones respiratorias que lo acompañan sin interrupción evidencian, de una parte, que el aclaramiento mucociliar es necesario para la salud; pero de otra parte también revelan que somos capaces de sobrevivir en ausencia de tal aclaramiento, ya que existen otros mecanismos, como la tos, el estornudo o la eliminación mecánica que lo pueden sustituir aunque sólo sea parcialmente.

Con todo lo expuesto queremos significar que el sistema de transporte mucociliar nasal no es un ente alejado de la práctica clínica, sino que su patología condiciona numerosos síntomas y signos que el médico práctico debe tratar de solucionar diariamente. Tampoco se trata de una función vital que haya que restablecer en horas. Es, en definitiva, un sistema de defensa del organismo imprescindible para mantener una buena salud (76).

## DISCUSION DEL MATERIAL Y METODOS

La función ciliar actualmente se estudia midiendo la frecuencia de batida ciliar. Otro campo, que ya no estudia la función sino la estructura ciliar en circunstancias normales y patológicas, es el análisis ultraestructural de los cilios mediante microscopio electrónico de transmisión y microscopio electrónico de superficie. Desde nuestro punto de vista, el examen de la batida ciliar por alguno de los métodos expuestos en la introducción a este trabajo, sólo da una visión parcial del funcionamiento del sistema de transporte mucociliar, ya que sólo estudia uno de sus dos componentes, la actividad ciliar, pero no la capa de secreciones ni el sistema mucociliar como un conjunto. De cualquier forma, debemos pensar que transporte mucociliar y batida ciliar están estrechamente correlacionados. Y así lo demuestra un trabajo de Duchateau y cols. (149). Estos autores buscan la correlación entre frecuencia de batida ciliar y velocidad de transporte mucociliar nasal. La velocidad la estudian mediante la sacarina y la indigocarmina y la frecuencia de batida ciliar con un método fotoeléctrico. Analizados sus resultados concluyen que existe una correlación altamente significativa entre ambos parámetros, recordando, además, que, a pesar de esta alta correlación, existen otros determinantes del aclaramiento mucociliar : secreción mucosa, viscosidad

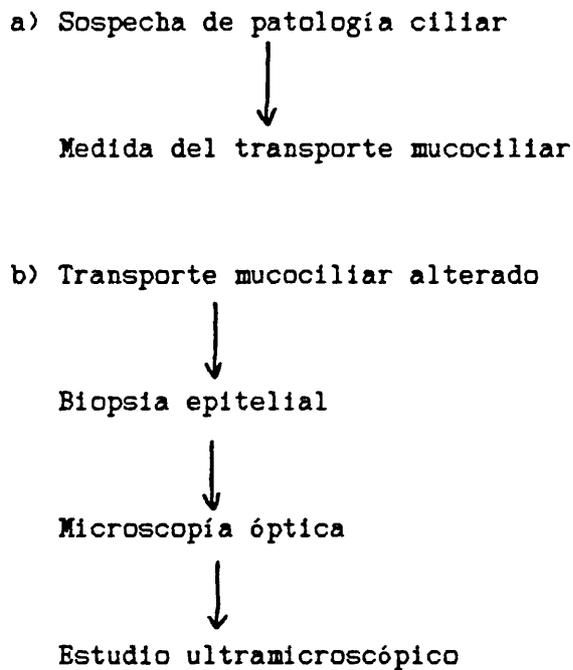
del moco, fuerza de la gravedad, las variaciones anatómicas nasales de cada sujeto y las propiedades del gas respirado.

Son numerosos los trabajos que investigan la acción de medicamentos tópicos y generales sobre la batida ciliar (84,85,88,150,151,152,153). Pero un fármaco u otra sustancia química pueden alterar el transporte no solo por su acción directa sobre el cilio, sino también por su acción sobre la secreción : estimulándola, inhibiéndola o modificando las propiedades del moco. Este es el efecto del diurético amilorida (sirva como ejemplo) : Al aplicarlo sobre la superficie mucosa del paladar de rana no altera la batida ciliar y sin embargo inhibe el transporte mucociliar incluso a concentraciones muy pequeñas, debido a una estimulación de la descarga mucosa y a un incremento en la viscoelasticidad del moco (87), de modo que modifica tanto la cantidad como la cualidad de la secreción. Este mismo efecto puede acontecer con otras sustancias.

Mediante el estudio de la velocidad y el tiempo de transporte mucociliar nasal (ambos parámetros son equivalentes e inversamente proporcionales) analizamos, de un modo práctico y efectivo, si este sistema funciona como sistema de defensa o es ineficaz. Si el sistema funciona correctamente no serán necesarias otras investigaciones. Si no es así, debemos pasar al análisis de los distintos componentes para averiguar cuál de los siguientes es el responsable de la malfunción :

- la actividad ciliar
- la estructura ciliar
- las secreciones

Por todo ello nosotros pensamos, como B. Bertrand y cols. (92), que ante la sospecha de una patología ciliar debemos actuar de acuerdo con el siguiente esquema :



Las determinaciones, tanto del transporte mucociliar como de la batida ciliar, pueden llevarse a cabo in vivo o in vitro. En las determinaciones in vitro un fragmento de mucosa es extraído y conservado en un medio adecuado para que las células sigan vivas durante el tiempo que dura el experimento. En este caso podemos modificar las

condiciones del ambiente a voluntad, no sólo desde el punto de vista físico (temperatura y humedad) sino también químico, tales como las variaciones de la composición del líquido que baña la muestra, añadiendo drogas y electrolitos, variando la presión osmótica y el pH, etc.

Pero no podemos olvidar la gran complejidad y capacidad funcional de la mucosa nasal in vivo. Muchos autores (17) enfatizan las ventajas de los estudios in vivo, donde el sistema mucociliar goza de un aporte vasculonervioso íntegro. En los estudios in vitro, bajo los efectos de una solución salina al 0.9 % hallamos una actividad ciliar normal; con soluciones al 1.5-2 % se observa una disminución de la actividad y bajo soluciones al 4 % detención de la actividad ciliar (30). En condiciones fisiológicas, la capa de secreción que recubre la mucosa debe ser ampliamente capaz de absorber tales diferencias de concentración (30). Lo mismo cabe decir de las soluciones de pH distinto al nasal normal, ya que una variación suficiente tanto hacia la acidez como hacia la alcalinidad detiene la actividad mucociliar. Sin embargo, in vivo la capa de secreción posee efectos puffer, de forma que es capaz de neutralizar -evitando así su influencia tóxica- las alteraciones perjudiciales del pH en el medio ambiental, por lo menos hasta cierto grado (30).

Los fragmentos de mucosa escindidos serán, pues, más sensibles a los distintos agentes externos que la mucosa nasal in vivo, y por tanto los resultados

obtenidos no serán aplicables al normal fisiologismo mucociliar, ni las respuestas obtenidas a distintas sustancias, tanto gaseosas como líquidas o sólidas, serán idénticas a las obtenidas si la determinación se hace in vivo. A. Reimer y cols. (29) efectúan un estudio in vivo e in vitro sobre el efecto de la  $pO_2$  y  $pCO_2$  en el aire ambiental y en la sangre arterial, demostrando que en los experimentos in vitro, la actividad ciliar cesa rápidamente en un ambiente anóxico, al mismo tiempo que encuentran deformidades y dilataciones de los cilios a los quince minutos de la anoxia, en tanto que la actividad ciliar in vivo es :

- resistente a baja  $pO_2$  y alta  $pCO_2$  en el ambiente atmosférico
- resistente a baja  $pO_2$  y alta  $pCO_2$  en la sangre arterial
- la actividad ciliar sólo se enlentece cuando la  $pO_2$  es baja y la  $pCO_2$  alta en el aire ambiental y en la sangre arterial.

Estas aseveraciones debemos matizarlas, ya que si las concentraciones de  $pO_2$  son suficientemente bajas y las de  $pCO_2$  suficientemente altas y mantenidas durante largo tiempo, tanto en el aire ambiental como en la sangre, la actividad ciliar in vivo también decrece (30).

Si al realizar un estudio sobre el sistema mucociliar no disponemos de un recinto donde poder modificar las condiciones ambientales de temperatura y humedad ,por lo menos es necesario registrar estos parámetros al realizar cada uno de los estudios y medidas (154). Todos los autores están de acuerdo en que temperatura y humedad son dos factores que influyen decisivamente en el aclaramiento del moco. Sin embargo, al analizar los resultados que los distintos investigadores obtienen comprobamos que éste es un tema controvertido.

Es clásica la aseveración de Proetz (155) de que "el único enemigo natural de la función ciliar es la desecación excesiva". Temperatura y humedad van unidas en su acción sobre la actividad mucociliar, de manera que los cilios son más sensibles a la humedad a temperaturas altas (1). La frecuencia de batida ciliar se reduce linealmente al decrecer los niveles de humedad relativa desde el 90% al 20%, y este efecto es más evidente a una temperatura de 40° C que a temperaturas de 34 y 37° C (156). Por encima del 60% de humedad relativa los efectos de la temperatura sobre la batida ciliar son escasos, en tanto que por debajo de esta cifra, y, sobre todo, por debajo del 50%, son más evidentes (154, 157). Los resultados obtenidos en estudios in vitro muestran una enorme sensibilidad a la humedad ambiental y la temperatura en comparación con los estudios in vivo. De cualquier forma, haremos una revisión de los valores

obtenidos en distintos experimentos especificando esta trascendental circunstancia.

Andersen y cols. (158) llevan a cabo un riguroso estudio in vivo de la velocidad de transporte mucociliar nasal con radioisótopos bajo condiciones controladas de temperatura y humedad. A una temperatura constante de 23º C, la exposición durante 8 horas a humedades del 10,30,50 y 70 % no produce alteración alguna de la velocidad de transporte mucociliar nasal. En un segundo estudio (81) la exposición durante 78 horas a una humedad relativa del 9% y a 23º C de temperatura tampoco demuestra efecto perjudicial sobre el transporte mucociliar. La deshidratación sistémica deprime el flujo mucoso (48) por un anclamiento del moco sobre la superficie epitelial, de forma que la rehidratación restaura la función normal.

A modo de resumen de todo lo expuesto hasta aquí podemos decir que a una temperatura de 23º C las variaciones de la humedad relativa afectan poco al transporte mucociliar, y a una humedad relativa por encima del 50 % las variaciones de temperatura influyen poco en el flujo mucoso (154), siendo aplicables estas afirmaciones para la mucosa nasal íntegra e in vivo.

Se sabe que las temperaturas extremas afectan la función mucociliar, y los estudios epidemiológicos han notado cambios en la prevalencia de enfermedades respiratorias con

los cambios de clima. ¿Cuál es la temperatura óptima para el perfecto funcionamiento del sistema mucociliar de autolimpieza?. La literatura clásica habla de una óptima actividad entre los 18° C y los 33° C, con un cese del funcionamiento por debajo de los 7° C y por encima de los 47° C (17,30). Adamm Wanner (48), tras una amplia revisión de los resultados obtenidos in vitro e in vivo concluye que la temperatura óptima se sitúa entre los 20 y los 40° C.

No son estos, sin embargo, los resultados obtenidos en estudios más recientes in vitro. En determinaciones in vitro de la batida ciliar (78,79), la actividad ciliar aumenta con la temperatura, siendo máxima de 36 a 40° C. Temperaturas superiores ya no aumentan más esta actividad, pero reducen la viabilidad de los cilios e inducen el desarrollo de cambios patológicos. También estudios in vitro de la velocidad de transporte en tráqueas de vaca mantenidas en una solución de Riger (159) obtienen un incremento de la velocidad de transporte desde los 31 a los 43° C, siendo máxima a los 43° C, punto en el que empieza a decrecer hasta que a los 50° C ya no hay transporte.

Las condiciones ambientales de realización de nuestros estudios han sido óptimas, tanto en lo que se refiere a temperatura como a humedad relativa. No hemos establecido un estudio comparativo con los resultados obtenidos en cada una de las temperaturas y humedades relativas porque todos ellos se encuentran dentro del margen de buen funcionamiento del sistema

mucociliar, y, además, porque las diferencias entre las distintas temperaturas y humedades son poco relevantes. Los recintos donde se han practicado nuestro estudio están bien ventilados de forma natural como es el caso del semisótano donde hemos llevado a cabo las medidas con trazadores visibles, o bien con medios mecánicos, caso del sótano donde se halla ubicado el Servicio de Medicina Nuclear donde hemos practicado las medidas con trazadores invisibles.

Así pues, hemos realizado este estudio en unas condiciones que consideramos óptimas :

-in vivo

-sin manipulación anatómicoquirúrgica

-sin uso de drogas, excepto en los casos que hemos investigado sus efectos.

-en condiciones óptimas de temperatura y humedad ambientales:

.Estudios con trazadores visibles :

.entre 21 y 32º C

.entre 68 y 86 % humedad relativa

.Estudios con radioisótopos :

.25º C

.62 % humedad relativa

Un hecho decisivo en el estudio del transporte mucociliar nasal es la elección de la sustancia o sustancias a transportar. Cuando nosotros iniciamos este trabajo nos planteamos este problema y nos decidimos por las sustancias que hemos usado en base a : por una parte según las ventajas e inconvenientes de cada trazador en opinión de los autores consultados; de otra por las posibilidades y disponibilidades materiales en nuestro medio de trabajo.

La importancia de la sustancia a transportar está en función de la composición de la capa de secreción que recubre la superficie epitelial. Desde que Lucas y Douglas (73) en 1934 dedujeron y mostraron que existían dos capas distintas de secreciones (una lámina superficial y viscosa de moco, o capa de gel, y otra subyacente de líquido periciliar seroso, o capa de sol), éste es un hecho reconocido por todos los autores estudiosos del tema (28). Los cilios baten en un fluido seroso (fluido periciliar o capa de sol) que se extiende justo hasta los extremos de los cilios completamente extendidos. La parte superior de este fluido es movida en la dirección de la batida ciliar, pero la capa más profunda permanece estacionaria o se mueve muy poco. La capa de gel, bien tenga una disposición continua o discontinua, es alcanzada por los extremos de los cilios y propulsada hacia delante, arrastrando a las partículas depositadas en ella (81) (figura 10). En circunstancias normales, las partículas depositadas en superficie, sobre todo las que permanecen sobre la capa de gel y también

(suponiendo que esta capa sea discontinua) las que se encuentran en los extremos de los cilios y la parte más superficial del fluido periciliar, se moverán con mucha efectividad. Por el contrario, las sustancias solubles en el fluido periciliar penetrarán más profundamente y su movimiento será menos efectivo. Dado que la secreción nasal está constituida en más del 95 % por agua (68), cuando hablamos de solubilidad e insolubilidad nos referimos a sustancias solubles e insolubles en agua.

¿Con qué sustancia -soluble o insoluble- obtendremos una velocidad de transporte mucociliar más representativa del funcionamiento real y fisiológico del sistema mucociliar?. En nuestra opinión tanto las sustancias solubles como insolubles son útiles, ya que la mucosa nasal deberá eliminar sustancias de ambos tipos en su normal fisiologismo, aunque la mayoría de partículas en suspensión son insolubles. E. Puchelle y cols. (22) consideran que las sustancias solubles, como la sacarina, representan mejor la función mucociliar, opinión no compartida por Passali y cols. (23) .

Nosotros queremos señalar que el transporte mucociliar no es igual para sustancias insolubles, que permanecen en superficie, o para materiales que se disuelven en las secreciones (154) y, por lo tanto, los resultados de tiempo y velocidad de transporte serán distintos según sea la naturaleza de la sustancia. Para comprobarlo hemos llevado

a cabo los estudios con dos sustancias insolubles en la capa de secreción y otras dos solubles :

a) Insolubles :

- polvo de carbón vegetal
- macroagregados de albúmina-Tc99m

b) Solubles :

- sacarina coloreada con azul de metileno
- Tc99m pertecnectato

Los resultados obtenidos nos confirman la teoría : las sustancias insolubles son transportadas a mayor velocidad que las solubles, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ).

Nuestro estudio se ha basado fundamentalmente en dos sustancias insolubles : el polvo de carbón vegetal y los macroagregados de albúmina-Tc99m, en tanto que las sustancias solubles se han utilizado en un número muy limitado de casos y sólo para detectar diferencias de velocidad con las sustancias insolubles.

Hemos utilizado como trazador invisible el polvo de carbón vegetal porque (23,143)

- no es tóxico
- es fácil de detectar
- es insoluble

-nos da un valor real del tiempo de transporte mucociliar.

D.Passali y cols.(23) llevan a cabo una determinación del transporte mucociliar nasal con polvo de carbón vegetal y polvo de sacarina,mezclando ambas sustancias y colocándolas sobre la mucosa nasal.El polvo de carbón lo detectan mediante faringoscopias y la sacarina mediante la sensación de tastar dulce del sujeto.Con sus resultados, concluyen que los estudios con sacarina tienen una serie de particularidades :

-el tiempo de transporte es significativamente mayor que con el polvo de carbón

-los valores de tiempo de transporte muestran una gran dispersión,lo que limita la validez de los mismos.

Ello se debe a varios factores : diferente comportamiento de la sacarina que,como es soluble,va penetrando en el fluido periciliar;subjetividad de la prueba y mayor distancia para alcanzar los receptores gustativos.

Nuestros resultados coinciden con los de estos autores,de manera que,en sujetos normales,el tiempo de transporte con polvo de carbón vegetal ha sido de  $8.353 \pm 2.6$  minutos,variando entre 5 y 18 minutos,mientras que con la sacarina ha variado entre 8 y 23 minutos,con un promedio de  $17.4 \pm 5.629$ . Existe,pues,mayor dispersión de valores y mayor tiempo de transporte.

Para evitar la subjetividad de la prueba se puede colorear la sacarina (tabla I), de manera que la información del sujeto puede ser objetivada al observar en la faringe el color determinado con que la hemos marcado. Sin embargo, en ninguno de nuestros quince casos hemos podido observar el color del azul de metileno en la faringe incluso algunos minutos después de que el enfermo nos ha informado de la percepción del dulce. Este hecho, difícil de explicar, creemos se debe a un defecto de técnica. Los tiempos de transporte que figuran en la tabla 28 se refieren exclusivamente al momento en que subjetivamente el individuo nos informa que tasta dulce.

A la vista de estos resultados, creemos que el polvo de carbón vegetal es el mejor marcador por las ventajas expuestas.

Un comentario similar debemos hacer en relación a la determinación de la velocidad de transporte con radioisótopos. El pertecnectato ( $Tc^{99m}$ ) constituye una solución isotónica con ClNa al 0.9% y por tanto es soluble en agua y en la secreción nasal (24). Los macroagregados de albúmina marcados con  $Tc^{99m}$  constituyen partículas semiesféricas entre 10 y 60 $\mu$  de diámetro, que permanecerán sobre la capa más superficial de la secreción. Los resultados obtenidos con estas dos sustancias soluble/insoluble son

similares a los obtenidos con la sacarina (soluble) y el polvo de carbón (insoluble) :

-Tc99m pertecnectato : velocidad entre 0.235 y  
1.03 cm/min, con promedio de  $0.5527 \pm 0.2689$

-Seroalbúmina-Tc99m : velocidad entre 0.4 y 1.05  
cm/min, con promedio de  $0.807 \pm 1.849$

Por lo tanto, también en este caso la sustancia insoluble se transporta a mayor velocidad que la soluble. No ocurre lo mismo con la dispersión de los valores que presentaba la sacarina, y ello creemos que se debe a que esta prueba es totalmente objetiva y, además, no está en función de la localización de los receptores gustativos.

Otro dato importante a tener en cuenta es el del tamaño y peso de las partículas usadas. Stewart (160) investigó la capacidad de transporte de peso por el epitelio ciliado traqueal y encontró que incluso por encima de un peso de 20 mgrs. por  $\text{mm}^2$  no había disminución de la velocidad de transporte y que no había aumento de la velocidad en partículas que proporcionaban un peso inferior a 20 mgrs./ $\text{mm}^2$ . El transporte de tapones mucosos hacia el extremo proximal de la tráquea crea una presión negativa de aproximadamente 60 cm de agua que es atribuida más al transporte mucociliar que a la absorción de aire (48). Sadé y cols. (26) llevan a cabo un experimento en paladar de rana y en tráqueas, in vivo e in vitro, en el que usan sustancias de

distinta composición, peso y estructura superficial : polvo de carbón, esporas de lipocodium, bolitas de acero y gotas de mercurio, encontrando que todas estas partículas se comportan de la misma forma y son transportadas a la misma velocidad, a pesar del hecho de que su peso varía desde aproximadamente  $10^{-7}$  gramos a  $10^{-1}$  gramos y que su densidad es muy diferente. Así mismo, Connolly y cols. (25) utilizan partículas que tienen un tamaño entre 3 y 180  $\mu$  y de la misma densidad, no encontrando diferencias en la velocidad de transporte dentro de los límites de este tamaño.

Podemos pues asentir que, dentro de unos límites bastante amplios, tamaño y peso no influyen en el transporte mucociliar (21).

El polvo de carbón vegetal usado por nosotros está compuesto por partículas con un diámetro que oscila entre 1 y 20  $\mu$ , estando incluido este tamaño dentro del margen de los 3 a 180  $\mu$  que investigaron Connolly y cols. (25) que no modifican el transporte. El peso total depositado es de menos de 100  $\mu$ grs., es decir, menor de  $10^{-4}$  gramos, estando también dentro del margen descrito por Sadé y cols. de entre  $10^{-1}$  y  $10^{-7}$  gramos en que no se modifica el transporte mucociliar.

Con respecto a la sacarina, desconocemos el tamaño de las partículas y el peso total depositado, pero ciertamente ambos parámetros se encuentran dentro de los

límites calculados para el polvo de carbón vegetal. Como hemos dicho repetidamente, sólo hemos estudiado quince casos con esta sustancia para comprobar el efecto de la solubilidad/insolubilidad sobre el transporte.

Los macroagregados de albúmina, que es el otro marcador utilizado, tienen un tamaño tal que no menos del 80% están entre 10 y 60  $\mu$  de diámetro, no sobrepasando ninguno las 100  $\mu$ . Por lo tanto, se encuentran dentro del margen en que el tamaño no influye sobre el transporte. Respecto al peso total de los 0.01 ml depositados, este peso, medido en la misma balanza de seguridad, es de aproximadamente 3.5 mgrs. (=0.0035 grs.), que también se encuentra dentro del margen en que el peso no influye sobre el transporte.

El pertecnectato ( $Tc^{99m}$ ) constituye una solución equivalente al suero fisiológico, y por lo tanto los 0.01 ml depositados tienen un peso aproximado de  $10^{-2}$  gramos, estando dentro del límite en que el peso no influye sobre el transporte.

Cuando se emplean métodos radioisotópicos para el estudio del transporte mucociliar surge la pregunta de si la radiación emitida por el radioisótopo influirá de alguna forma sobre el transporte. En esta cuestión la mayoría de autores opinan que no se produce efecto alguno, pero T. Ahmed y cols. (161) publican un interesante trabajo en el que

encuentran que una solución de Tc99m instilada en la tráquea causa un elevado incremento en la velocidad de progresión del moco. Cinco minutos después de la instilación de una suspensión de macroagregados de albúmina marcados con Tc99m la velocidad de transporte se ha incrementado en el 93%. Con el Tc99m-pirofosfato el incremento es del 86%. Una medida a los 30 minutos muestra que la velocidad vuelve a ser la misma que la obtenida con sustancias no radioisotópicas. La sustancia radioactiva depositada era de 8  $\mu$ Ci. Los autores tratan de explicar este efecto mediante la teoría de que las radiaciones ionizantes emitidas pueden causar una injuria en las mitocondrias que da como resultado un incremento en el ATP y por tanto en la frecuencia de batida ciliar, sin excluir algún efecto sobre las propiedades reológicas del moco.

Sin embargo otros autores no obtienen estos resultados. Puchelle y cols. (22) comparan la velocidad de transporte de partículas de resina no marcadas y otras marcadas con 10  $\mu$ Ci de Tc99m pertecnectato en 10 paladares de rana, no encontrando diferencias significativas en la velocidad de transporte de ambos experimentos, concluyendo de ello que la radiación emitida por la dosis usada no influye en el transporte mucociliar. Connolly y cols. (25) tras analizar los resultados observados con el uso de sustancias marcadas con I125, Tc99m y Ga67, con una dosis de hasta 350  $\mu$ Ci tampoco encuentran efecto alguno de estos radioisótopos sobre el transporte mucociliar. Otros autores (24, 144, 148) no

(161)

tienen en cuenta este posible efecto, mientras que D.F. Proctor (28) sigue usando los métodos radioisotópicos aún conociendo los resultados obtenidos por T. Ahmed y cols. (161).

En el momento presente no podemos afirmar ni negar que la radiación emitida por los elementos radiactivos colocados sobre un epitelio ciliado alteren el transporte mucociliar, debido a los resultados contradictorios encontrados por distintos autores. De nuestros resultados no se deduce que la radioactividad incremente el transporte. Si consideramos que la distancia entre el punto de colocación del marcador en nuestro experimento y el punto de detección del mismo en la faringe es de 6 cms. (3.5 cms. de longitud del cornete inferior y 2.5 cms. hasta la faringe (162)), como el tiempo medio de transporte con polvo de carbón es de 8.353 minutos resulta una velocidad de transporte de 1.392 cms/min. Con los macroagregados de albúmina-Tc99m la velocidad media es de 0.807 cms/min./por lo que no se ve incrementada por efecto de la radiación, de acuerdo con los resultados de otros autores (22,25). Antes de continuar hemos de aclarar que, tal como hemos señalado anteriormente, en los estudios con polvo de carbón y sacarina coloreada hemos calculado el tiempo de transporte, no la velocidad. El cálculo de la velocidad de transporte con estas sustancias aquí efectuado es meramente orientativo e indica que la radiactividad emitida no influye en el transporte.

En nuestras determinaciones de la velocidad de transporte mucociliar nasal con radioisótopos hemos optado por el Tc99m porque tiene una serie de ventajas sobre otros radioisótopos (24,144) comprobadas en este estudio :

- tiene una vida media corta de 6 horas
- emite solamente radiación  $\gamma$  de débil energía (140 KeV), fácil de detectar y que no representan ningún peligro para el organismo.
- la solución que lo contiene es estéril e isotónica.
- es un indicador nuclear perfectamente adaptado a los sistemas de detección actuales.
- no entrafña, a la dosis usada, más que una irradiación despreciable. Los cálculos dosimétricos efectuados para una dosis instilada de  $20\mu\text{Ci}$  de seroalbúmina-Tc99m dan, en la hipótesis más desfavorable, una dosis  $\gamma$  recibida por la mucosa de 0.4 rad (144). Una radiografía de los senos paranasales da una irradiación sobre toda el área de 0.7 rad (148).
- el rayo  $\beta$  del Tc99m es absolutamente despreciable porque para una dosis de  $20\mu\text{Ci}$  es inferior a 14 KeV que se absorbe totalmente a 1/50 de milímetro, sin atravesar la mucosa (144).

Para evitar que el Tc99m siga actuando durante las 6 horas de vida media, al término del estudio el sujeto debe limpiarse la nariz con un pañuelo desechable que se depositará en un recipiente idóneo. En los recién nacidos, terminado el estudio, se realizó una aspiración con sonda nasal. El material de aspiración y el aspirado también se desecarán y depositarán convenientemente.

Hemos calculado la dosis de irradiación (T) administrada en nuestro estudio con Tc99m de la siguiente forma :

$$T = \gamma \frac{A}{r^2}$$

$$A = 0,025 \text{ milicurios}$$

$$r = 0,134 \text{ cm.}$$

$$\gamma = 0,066 \frac{\text{m R cm}^2}{\text{h. m Ci}} \text{ (para el Tecnecio)}$$

$$T = \frac{0,66 \text{ R cm}^2 \cdot 0,025 \text{ m Ci}}{\text{h. m Ci} \cdot (0,134)^2} = 0,9 \text{ Rads / hora}$$

$$T = \frac{0,66 \text{ R cm}^2 \cdot 0,025 \text{ m Ci}}{\text{h. m Ci} \cdot (0,134)^2} = 0,7 \text{ rads, mCi}$$

Hemos de tener en cuenta que estos 0.9 rad/hora actúan en la superficie de la gota únicamente y que al terminar el estudio son eliminados mecánicamente o mediante aspiración.

El uso de los macroagregados de albúmina como sustancia a transportar se ha decidido por una parte por las indicaciones y disponibilidades del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico, y por otra porque nos da un valor fiable y de fácil medida de la velocidad de transporte (148).

Con el empleo del Tc99m pertecnectato encontramos como inconveniente el que la gota depositada se esparce y hace difíciles los cálculos, hecho observado también por Guillerm y cols. (24), mientras que los macroagregados de albúmina permanecen bien delimitados y sin extenderse, haciendo más fácil la medida de las distancias recorridas.

Respecto al uso de los métodos roentgenográficos para la medida del transporte, usados por otros autores (137), y que consisten en el empleo de sustancias radiopacas que son observadas mediante radiografías repetidas o por fluoroscopia, opinamos con D.F. Proctor (28) que someten al individuo a un grado de radiación no deseable.

Nosotros, pues, a la hora de practicar un estudio de transporte mucociliar nos decidimos por los trazadores visibles y por las técnicas radioisotópicas. Ahora bien, ¿Cuál de estos métodos es el mejor? La técnica con partículas radioactivas es ideal para investigaciones que se puedan llevar a cabo en laboratorios apropiadamente equipados. Pero, dada la sofisticación que requiere este método no por la técnica en sí sino por el aparataje necesario, las técnicas con trazadores visibles son ideales para casos en que no es posible disponer de un Servicio de Medicina Nuclear, y sirven perfectamente como test de screening para practicarlo en cualquier consulta mínimamente equipada (22,28,154).

Cuando usamos los trazadores visibles (en este caso el polvo de carbón vegetal) calculamos el tiempo de transporte mucociliar nasal cronometrando el tiempo que transcurre entre el momento de la colocación sobre el cornete inferior y el momento que aparece en la faringe. Surge una duda razonable ¿ qué pasa en el tramo de recorrido comprendido entre el final de la fosa nasal (coana) y el punto de la faringe en el que observamos el trazador ?. No hemos encontrado que otros autores se planteen este problema, pero es necesario discutirlo. En el método que usamos nosotros, tal como hemos expuesto anteriormente, cada vez que inspeccionamos la faringe hacemos pronunciar al sujeto explorado la vocal "a", con lo cual el paladar blando

asciende y vemos el límite inferior de la rinofaringe. La mucosa de la rinofaringe posee un epitelio respiratorio similar al del tracto respiratorio superior : cilíndrico, estratificado con cilios vibrátiles (40,163), por lo que en este tramo que estamos comentando persiste el transporte mucociliar. Otra duda que podría surgir es si el efecto de la gravedad, en este tramo de recorrido descendente de la rinofaringe, acelera el transporte. Ewert (17) investigó si la gravedad producía o no efecto sobre la velocidad de transporte comparando la velocidad de flujo en el septum nasal con el mismo en posición vertical y horizontal, sin hallar diferencia alguna. Por lo tanto, este factor parece no influir.

Una forma de detectar la llegada del trazador a coanas sería mediante una rinoscopia posterior. Pero esta exploración, que en este caso habría que repetir cada minuto, exigiría una anestesia de la orofaringe en muchos casos y ya no podríamos afirmar que el estudio se ha realizado en condiciones totalmente fisiológicas, puesto que al pulverizar la orofaringe, parte del anestésico ascendería hacia rinofaringe e incluso, si el paciente en ese momento espira o habla, hasta las fosas nasales.

La mayoría de los autores (22,23,164,165) cuando utilizan trazadores visibles expresan el transporte mucociliar en "tiempo de transporte" , y sólo algunos (28) lo

expresan como "velocidad de transporte" En otros casos (1,21,154), se expresa de ambas formas, como tiempo y como velocidad. Para calcular la velocidad hay que saber previamente la distancia recorrida y el tiempo empleado en recorrerla. La distancia con este método se puede conocer estableciendo una longitud "estandard" para todos los pacientes de acuerdo con la base anatómica, o bien midiendo previamente o después del estudio la distancia en cada caso. Nosotros en un principio calculamos una distancia "estandard" que aplicábamos a todos los sujetos adultos, varones y hembras. Más tarde, comprobando que la mayoría de autores expresaban sus resultados en "tiempo de transporte" nos decidimos por este parámetro para evitar un posible error en el cálculo. Creemos que con los trazadores visibles es mejor definir el tiempo de transporte mucociliar nasal porque de lo que se trata es de establecer unos valores normales o anormales de una función fisiológica, y este valor es lo mismo expresarlo en tiempo que en velocidad, ya que, tanto si es uno como otro el resultado siempre será el mismo : transporte normal o anormal. La ventaja de expresarlo en "tiempo" es que evita tanto un mayor o menor error en el cálculo de la distancia, como la molestia que supone introducir un "medidor" por la nariz hasta faringe para el sujeto explorado.

Hemos elegido como punto de colocación del material a transportar la superficie superior del cornete

inferior, porque, de acuerdo con Proctor y Andersen (154) esta es el área de mayor corriente inspiratoria y por donde pasarán la mayoría de partículas inhaladas. La colocación aquí puede realizarse bajo control visual directo. El depósito del trazador en otras partes como el tabique nasal y el suelo de la fosa da los mismos resultados de velocidad de transporte (22)

Para seleccionar el colectivo de sujetos normales nos hemos basado, al igual que otros autores (23) en la anamnesis y la exploración clínica. Ninguna otra exploración complementaria se ha practicado. Creemos que ante un individuo sano, sin enfermedad local o general conocidas, asintomático y sin antecedentes recientes (por lo menos tres semanas) de patología respiratoria y otorrinolaringológica y con una exploración orofaríngea, nasal y rinofaríngea normales no es necesario realizar otras exploraciones para poder catalogarlo como "normal" y practicar este estudio.

Ya hemos explicado los criterios de selección de los pacientes con rino patías alérgica y vasomotora. Su denominación como "rinitis" o "rino patía" aparece indistintamente en diferentes publicaciones, aunque parece ser que el término más correcto sea el de rino patía (166, 167). Estas son dos enfermedades mal diferenciadas etiopatogénicamente hasta no hace mucho. Pero todos los autores están de acuerdo en que su origen y patogenia son

distintos : la rinopatía alérgica se debe a una reacción inmunológica tipo I a nivel de la mucosa nasal, mientras que la rinopatía vasomotora se debe a un desequilibrio del sistema nervioso vegetativo a nivel nasal con predominio del parasimpático (107,141,167,168,169,170,171,172). A la rinopatía vasomotora se la ha relacionado con una alteración hipotalámica causante de la hiperparasimpaticotonia (173,174), y como mediadores químicos de la misma se han implicado, además de los neurotransmisores parasimpáticos, a ciertos neuropéptidos (VIP, sustancia P, bradiquinina) (175). Con una sintomatología parecida a la de estas dos enfermedades se ha descrito otra enfermedad, la "rinitis intrínseca", de probable origen alérgico aunque no demostrado (168)

Para estudiar el efecto de fármacos y soluciones de distinto pH sobre el transporte mucociliar podíamos optar por aplicar la sustancia mediante gotas o sprays. Sólo hemos usado el spray en el caso de la oximetazolina; podemos conocer con este método la cantidad exacta de la sustancia aplicada. Para la aplicación de las otras sustancias nos hemos decidido por el cuentagotas porque con él conocemos la cantidad de solución depositada en la mucosa. La distribución nasal de una solución de Tc99m-seroalbúmina administrada mediante sprays y gotas fue estudiada por Hardy y cols. (176). Estos autores encontraron que tres gotas eran suficientes para cubrir la mayoría de las paredes nasales. El

spray depositaba la sustancia sobre todo en la parte anterior de la nariz. Conociendo esta eventualidad, dirigíamos el spray hacia la zona a estudiar (cornete inferior) y las gotas las depositábamos directamente sobre este cornete, con el sujeto sentado y la cabeza hiperextendida para que la solución se deslizase a lo largo del cornete y de la fosa nasal. De esta forma creemos que no han existido diferencias en la distribución de la sustancia por la zona deseada y que la extensión ha sido la adecuada a lo largo del recorrido del marcador.

## DISCUSION DE LOS RESULTADOS

### **A) SUJETOS NORMALES : VALORES NORMALES DE TIEMPO Y VELOCIDAD DE TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL**

Para algunos autores (28) el establecimiento de unos valores normales de velocidad o tiempo de transporte mucociliar nasal es muy difícil, dada la gran dispersión de estos valores y el alto porcentaje de "aclaradores lentos". Sin embargo en nuestro estudio encontramos unos tiempos y unas velocidades de transporte en sujetos normales con unos límites bien definidos y escaso porcentaje de estasis mucociliar. Lo que sí nos resulta más difícil es definir un valor de tiempo y velocidad de transporte a partir del cual podemos decir que entramos en lo patológico. Hemos dado a nuestro estudio con trazadores visibles un tiempo máximo de duración de la prueba de 45 minutos, pero no podemos afirmar que por debajo de este tiempo el transporte es normal o anormal.

Para comparar nuestros resultados con los de otros autores primero hemos de conocer las características de la sustancia empleada como marcador, de manera que sólo serán comparables los datos obtenidos con sustancias de las mismas propiedades físicas : solubles e insolubles en agua. D.F. Proctor (28) y D.F. Proctor y cols. (154) establecen

como límites normales de velocidad de 1 a 20 mm/min., pero sin especificar con qué sustancia obtienen estos resultados. N. Mygind (1) dice que las partículas inhaladas son eliminadas de la nariz en un plazo de 10 a 15 minutos, sin hacer referencia a la naturaleza de la sustancia. Andersen y Proctor (21) consideran que, con la sacarina, un tiempo de transporte superior a 30 minutos debe ser considerado como anormal.

A la vista de los resultados obtenidos (tablas 20, 28, 29 y 30) creemos que es posible establecer un tiempo y una velocidad máximos y mínimos de transporte mucociliar nasal como límite de la normalidad. Dado que el tiempo máximo de transporte con partículas insolubles es de 15 minutos y de 23 con partículas solubles, pensamos que el valor de 30 minutos como tiempo máximo establecido por Andersen y Proctor (21) puede ser considerado como un buen punto de referencia. Con los métodos radioisotópicos, nuestros valores mínimos de velocidad de transporte son de 0.235 cm/min para sustancias solubles, y de 0.4 cm/min para sustancias insolubles, por lo que también aceptamos el valor de 0.1 cm/min como velocidad mínima de transporte considerada como normal por D. F. Proctor (28). Como vemos, aún sin tener en cuenta la naturaleza de la sustancia, podemos establecer un valor aproximado de referencia para considerar el normal o anormal funcionamiento del sistema de transporte mucociliar nasal.

La amplitud de resultados encontrados, que en nuestro estudio va desde 5 a 23 minutos y desde 0.2 a 1.05 cm/min., se debe a que la nariz está expuesta desde el nacimiento a numerosas noxas ambientales que actuarán de distinta forma según la persona y el ambiente, así como a un factor genético (28). El aclaramiento mucociliar nasal es relativamente constante para cada persona, mientras que las variaciones intraindividuales son importantes (81, 154, 177). Los patrones de aclaramiento son muy semejantes en gemelos homocigotos, menos en gemelos heterocigotos y apenas existe correlación entre personas no relacionadas familiarmente (48). Esta mayor correlación de transporte entre gemelos homocigotos ha podido demostrarse en el aclaramiento bronquial, no en el nasal, debido a que a este nivel influyen mucho los factores ambientales (154), pero pensamos que los resultados obtenidos a nivel bronquial sí demuestran una determinación genética del transporte mucociliar.

D.F. Proctor (28) y Andersen y Proctor (154) encuentran un 20% de sujetos supuestamente normales en los que el aclaramiento mucociliar es muy lento o nulo. Nosotros en nuestro estudio sólo tenemos dos pacientes normales estudiados con polvo de carbón vegetal en los que consideramos que existe un estasis mucociliar, lo cual representa el 1.739% de todos los explorados con polvo de carbón vegetal. En todos los demás casos no podemos hablar de

"aclaradores lentos", ya que el tiempo máximo de transporte ha sido de 23 minutos, y la velocidad mínima de 0.2 cm/min. Los autores anteriormente citados nombran varias causas posibles de este trastorno : toma de medicamentos, alteraciones ciliares, alteraciones del moco, deshidratación sistémica, alergia, metaplasia escamosa, déficits vitamínicos e infecciones víricas. Verdaderamente todos estos factores alteran el transporte mucociliar, pero quedan excluidos por nuestros criterios de "normalidad". En nuestra serie los dos casos anómalos encontrados (1.33% del total) podrían deberse a alguna de las causas anteriormente expuestas , pero nos inclinamos a pensar que la causa fundamental sería un defecto de técnica, ya que la elección de todos los sujetos para el estudio ha sido muy cuidadosa. La notable diferencia con los hallazgos de Proctor y Andersen (28,154) también puede deberse a que nuestras condiciones de realización del estudio han sido, como ya hemos comentado, óptimas; aunque Proctor obtiene esos resultados a una temperatura ambiental de 23° C y una humedad relativa del 70%, lo que desconocemos es si esas condiciones han sido obtenidas artificialmente o, como en nuestro caso, eran el ambiente natural sin otra manipulación. Las condiciones geográficas y climáticas pueden ser consideradas en esta diferencia. Según Golhar (165) el tiempo de transporte mucociliar nasal medido con sacarina en la India es menor que en los países occidentales. En las zonas muy frías la proporción de aclaradores lentos es mayor

(28). Sin embargo otros autores (28) indican que sujetos residentes en Suecia, Dinamarca, EE. UU, Inglaterra, Israel y Malasia tienen velocidades semejantes. En este momento sólo podemos explicar esta diferencia de aclaradores lentos entre los estudios de Proctor y Andersen (28,154) y los nuestros por las condiciones climáticas y ambientales, ya que las determinaciones de estos autores fueron llevadas a cabo en Dinamarca y los nuestros en la Península Ibérica.

En la siguiente tabla mostramos los valores de

Tabla 46

Valores normales de tiempo de transporte mucociliar nasal.

Revisión de la literatura

<u>Autor</u>	<u>Método</u>	<u>Tiempo de transporte</u>
Andersen y cols, (21)	Sacarina	12-15 minutos
Golhar (164)	Sacarina	5-11 min, Media 7 min.
Passali y cols, (23)	Polvo carbón vege.	Media 12 min.
Passali y cols, (23)	Sacarina	Media 17 min.
Amabile (163)	Sacarina	8-12 min, Media 14 min.
Mygind (1)	Desconocido	10-15 min.
Puchelle (22)	Sacarina	27±12 min.
Rashad (179)	Sacarina	Media 9 min.

Tabla 47

Valores normales de velocidad de transporte mucociliar nasal.

Revisión de la literatura

<u>Autor</u>	<u>Método</u>	<u>Velocidad de transporte</u>
Andersen y cols.(21)	Radioisótopos-Tc99m	1-20 mm/min,Media 8
	Partículas inertes	
Proctor y cols.(153)	Radioisótopos-Tc99m	0,5-23 mm/min,Med.5,3
	Partículas inertes	
Proctor (82)	Desconocido	6 mm/min.
Burgersdijk (176)	Radioisótopos-Tc99m	4-13 mm/min,Media 6,5
	Albúmina	
Ballenger(177)	Desconocido	1-20 mm/min,Media 6
Sackner (178)	Roentgenográfico	7,5 mm/min,de media
	Discos de teflon	
Karja y cols.(146)	Radioisótopos-Tc99m	6-13 mm/min,Media 9
	Seroalbúmina	
Guillerm y cols.(24)	Radioisótopos-Tc99m	6 mm/min,de media
	Partículas de resina	
Puchelle (22)	Radioisótopos-Tc99m	4,2±4,6 mm/min.
Ewert (18)	Método particular	4,2 mm/min.

velocidad y tiempo de transporte mucociliar nasal encontrados por algunos autores consultados directamente por nosotros. Con los métodos radioisotópicos, la velocidad media

varía entre los 4.2 mm/min hallados por Puchelle y cols. (22) y los 9 mm/min hallados por Karja y cols. (148). Teniendo en cuenta que estas velocidades se han obtenido mediante partículas insolubles, los 8mm/min de nuestra velocidad media con Seroalbúmina-Tc99m quedan perfectamente incluidos dentro del abanico de valores encontrados por otros autores. Por lo que hace referencia a los trazadores visibles, observamos que la mayoría de autores usan la sacarina. El tiempo de transporte con esta sustancia va desde los 5 minutos de Golhar (165) hasta los 27 minutos de Puchelle (22). Nuestros valores con este método son entre 8 y 23 minutos, con un promedio de 17 minutos, estando también en concordancia con el conjunto de los datos de la literatura. Recientemente sólo un autor, Passali (23) ha empleado el polvo de carbón vegetal, del que es, como nosotros, un defensor frente a la sacarina, por los motivos expuestos en páginas precedentes. Passali obtiene unos tiempos de transporte (23) promedios de 12 minutos por la mañana y 10 minutos por la tarde, algo más altos que los encontrados por nosotros aunque dentro de nuestros tiempos normales (entre 5 y 18 minutos). Este autor no especifica las condiciones de temperatura y humedad de realización de su estudio, y creemos que aquí puede estar la razón de la no coincidencia en los resultados.

Un comentario aparte merece el método de Ewert (17). Este autor utiliza un trazador visible (Edicol Supra-

Orange) que coloca sobre la parte anterior del tabique nasal y luego sigue su progresión con un microscopio operatorio durante cierto tiempo, calculando así la velocidad de progresión. En nuestra opinión, y en la de otros autores (28), este método tiene el inconveniente de limitar el estudio a un área muy restringida y directamente expuesta al aire inspirado, por lo que creemos que los resultados obtenidos no son representativos del transporte mucociliar en el resto de la fosa nasal. Este inconveniente ya lo apunta su mismo autor y ejecutor (17).

Guillerm y cols. (24), usando bolitas de resina marcadas con Tc99m, encuentran una velocidad media de 6 mm/min., pero tienen un alto porcentaje de casos con ausencia de desplazamiento. Ellos mismos apuntan que ello se deberá a un defecto de técnica o al bajo grado de humedad ambiental en que trabajan (20-30%), lo cual también puede explicar la diferencia de velocidad media con nuestro estudio. Sin embargo estos autores encuentran en su estudio otros detalles dignos de mención y comentario. El recorrido del trazador lo describen como horizontal en el primer tramo y después descendente. Nosotros hemos observado que el recorrido es, desde el principio, ligeramente inclinado hacia abajo y atrás, de forma que, aunque esto no lo hemos podido comprobar, parece que el recorrido es el mismo que con el polvo de carbón vegetal, es decir, desde la parte superior del cornete se dirige por su superficie medial hacia el meato inferior y sigue paralelo al suelo de la fosa hasta el

cavum rinofaríngeo. Observan también estos autores que cuando el marcador llega a un nivel situado por debajo del ostium tubárico se detiene y sólo avanza con la deglución. Nosotros hemos observado algo parecido, pero el marcador se detiene cuando ya ha recorrido una pequeña distancia descendente, de forma que este tramo formaría con el anterior un ángulo de unos 100°. También observan estos autores (24), que la velocidad varía constantemente según la zona, de forma que la velocidad disminuye hacia la parte posterior del recorrido. Este hecho es difícil de explicar, dado que la densidad ciliar aumenta hacia el tercio posterior de las fosas nasales (42). Nosotros hemos hecho una medida global y, por lo tanto, desconocemos si esta eventualidad ha ocurrido en nuestros estudios.

Karja y cols. (148) emplean como nosotros la seroalbúmina marcada con Tc99m. Obtienen una velocidad de transporte entre 0.6 y 1.3 cm/min., con un promedio de 0.9 cm/min. Aunque no especifican las condiciones ambientales de realización de la prueba, estos valores son casi idénticos a los obtenidos por nosotros. Esta coincidencia de valores nos lleva a pensar que éste es también un buen método de estudio del sistema mucociliar nasal.

Existen otras circunstancias que nosotros no hemos analizado y que cabe preguntarse cómo influyen sobre el sistema mucociliar. Sabemos que en posición de supino

aumenta el flujo sanguíneo nasal considerablemente (53). Estudios del transporte mucociliar nasal en ortostatismo y clinostatismo no muestran diferencias significativas en sus resultados (23), a pesar de esta diferencia en el flujo sanguíneo. El stress físico para algunos autores incrementa la velocidad de tránsito, incluso estudios en pulmones muestran que durante el sueño la velocidad es menor (28). Sin embargo Passali y cols. (23) hacen un estudio con polvo de carbón vegetal antes y después de realizar ejercicio físico y obtienen como resultado que tras el ejercicio, el tiempo de transporte es mayor (la velocidad está enlentecida), dando una lógica explicación a sus resultados : Durante el stress físico hay una hiperventilación que provoca un mayor contacto mecánico del aire con el mucus, una mayor demanda de agua y cambios metabólicos que favorecen la acidosis, todo lo cual deprime la función mucociliar en sujetos normales. Sin embargo es posible que estos resultados, sean así después del ejercicio, pero no durante él. (178).

#### **B) SUJETOS NORMALES : INFLUENCIA DE LA EDAD**

Con el envejecimiento se produce una generalizada pérdida del contenido del agua corporal, resultando de ello una desecación de la mucosa nasal y un incremento de la viscosidad de las secreciones (179). Hay una degeneración y

atrofia de las glándulas mucosecretantes y pérdida del tejido conjuntivo en la mucosa nasal. Todo ello provoca una reducción de la efectividad del sistema mucociliar (179). Existe también una correlación entre la reducción del flujo sanguíneo nasal y el incremento de la edad (53).

A partir de los 55 años algunos autores encuentran una disminución de la velocidad de transporte mucociliar bronquial (48,148). Ewert (17) sin embargo, en su estudio del transporte mucociliar nasal entre personas de 14 a 80 años no encuentra una correlación significativa entre edad y velocidad de tránsito mucoso nasal. Nosotros tampoco encontramos correlación entre edad y tiempo de transporte, pero, al representar gráficamente los valores obtenidos en relación con la edad, sí observamos que a partir de los 65 años (gráfica 3) hay un aumento del tiempo de transporte que no aparece reflejado en los resultados estadístico por el escaso número de personas de esta edad estudiadas. Por ello opinamos que, al igual que en el transporte mucociliar bronquial, existe una disminución de la velocidad de transporte mucociliar nasal en la vejez, mientras que en el resto de las etapas de la vida el tránsito es prácticamente idéntico. A este respecto, debemos recordar que en los estudios con seroalbúmina-Tc99m la velocidad obtenida en adultos normales varía entre 0.4 y 1.05 cm/min, con un promedio de 0.807 cm/min. En los recién nacidos normales la velocidad ha variado entre 0.116 y 0.974 cm/min., con un promedio de 0.6152 cm/min. La velocidad es, por

tanto, muy semejante en ambos colectivos, de forma que comparando estadísticamente las dos series, no existe una diferencia significativa entre ambas ( $p=0.0745$ ). De este resultado tenemos que deducir que ya en esta etapa de la vida la velocidad de transporte mucociliar nasal es muy similar a la del adulto.

**C) SUJETOS NORMALES : INFLUENCIA DEL SEXO Y DE LOS RITMOS  
CIRCADIANOS**

Nos vamos a referir aquí al ritmo circadiano de secreción de esteroides. Estudiamos conjuntamente la variable sexo y ritmos circadianos porque en nuestros resultados obtenemos diferente influencia sobre el transporte según el sexo.

Analizados globalmente los resultados obtenidos en varones y hembras de tiempos de transporte con polvo de carbón vegetal, obtenemos una diferencia muy escasa : 8.826 minutos en varones y 8.029 minutos en las hembras, diferencia que no creemos tenga ninguna influencia sobre la efectividad del transporte. Sin embargo, la comparación estadística entre las dos series sí nos da una significación entre los dos tiempos de transporte ( $p=0.018$ ), siendo el tiempo de transporte mayor en los hombres que en las mujeres. Ewert (17) en su estudio no encuentra diferencias significativas

según el sexo. Aparte de ésta, no hemos encontrado en la literatura otras referencias sobre la influencia del sexo en el transporte mucociliar nasal. Creemos que sería interesante un estudio interindividual en mujeres a lo largo del ciclo menstrual, pero nosotros no lo hemos realizado en este trabajo. Topozada y cols. (114) llevan a cabo un estudio morfológico del efecto de los anticonceptivos orales sobre la mucosa nasal, observando que el 40% de las mujeres estudiadas desarrollan síntomas de rinopatía hipertrófica, con metaplasia escamosa, edema interepitelial, hiperplasia glandular, proliferación histiocítica y deposición de tejido fibroso, todo ello atribuido a la acción de los estrógenos. El 60% de las mujeres no desarrollan síntomas nasales, siendo las modificaciones observadas semejantes a las de un embarazo : hiperactividad glandular, incremento de mucopolisacáridos ácidos e incremento de la actividad fagocitaria, que ellos atribuyen bien a los estrógenos únicamente o al efecto de los estrógenos y progestágenos que contienen los anticonceptivos orales. Las alteraciones morfológicas obtenidas en este estudio no nos llevan a ninguna conclusión fisiológica, ya que se trata de una manipulación exógena del normal funcionalismo endocrinológico femenino, pero sí nos indican que las hormonas femeninas son capaces de inducir cambios en la mucosa nasal suficientes para que el sistema de transporte mucociliar funcione de forma diferente en el hombre y en la mujer. Y en ello creemos que hay que buscar la

explicación a la diferencia en los tiempos de transporte obtenidos en nuestro estudio.

Hay un ritmo circadiano de secreción de esteroides en el que se elevan los niveles de cortisol en el plasma varias horas después de la iniciación del sueño, con un pico poco después del despertar y su descenso durante la mañana. El cortisol alcanza niveles muy bajos durante la tarde y la noche, antes de empezar a subir otra vez (180,181). Este ritmo circadiano se debe a una serie de liberaciones episódicas del cortisol. Cada liberación episódica se caracteriza por una elevación brusca seguida de una disminución más lenta (generalmente suave). Los intervalos entre estas elevaciones varían entre 40 minutos y 8 horas.

La actividad corticosuprarrenal puede dividirse en cuatro fases (180,181) :

-Fase 1.-Actividad secretoria mínima. Período de 6 horas : 4 horas antes y 2 horas después de la iniciación del sueño. El cortisol puede alcanzar niveles no detectables.

-Fase 2.-Sigue un episodio secretorio nocturno preliminar entre la 3ª y 5ª horas del sueño.

-Fase 3.-Principal episodio secretorio. Ocurre entre la sexta y octava horas del sueño y las primeras cinco horas de vigilia. En esta fase se produce más de la mitad del cortisol secretado.

-Fase 4.-Período de actividad secretoria intermitente de vigilia, con 4 a 9 episodios secretorios.

Existe una gran variación en estos episodios. Hay gran variabilidad en los diferentes individuos y los episodios secretorios en un individuo determinado no coinciden los diferentes días. Este ritmo espontáneo puede ser interrumpido bruscamente por un estrés psíquico o físico que aumentan la secreción del cortisol, y por las enfermedades crónicas que alteran el ciclo (180,181).

Los valores de cortisol en la secreción nasal son paralelos a los del cortisol plasmático, siguiendo su mismo ciclo circadiano (115). Es posible, pues, que exista una influencia hormonal sobre el transporte mucociliar nasal mediada por el cortisol. Passali y cols. (23) en sus estudios sobre el transporte mucociliar nasal con polvo de carbón vegetal y sacarina realizan unas determinaciones a las 9 h.30 min. y otras a las 17 h.30 min., encontrando tiempos de transporte mayores por las mañanas que por las tardes, dando una simple reseña de que la causa de esta diferencia puede estar en la modificación del sistema mucociliar con los ritmos circadianos. Sin embargo, no analiza la diferencia entre sexos.

Nuestros resultados globales coinciden con los de Passali y cols. (23) : el tiempo de transporte entre las 9

h.30 min.y 11 h.30 min es de 8.88 minutos y entre las 17 h.30 min y 19 h. 30 min.de 8.042 minutos, existiendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.011$ ). Pero además nosotros hemos analizado estos resultados diferenciando los sexos, y hemos obtenido que en el sexo masculino no existe diferencia significativa entre tiempos de transporte mucociliar nasal registrados durante la mañana y la tarde ( $p=0.571$ ). En el sexo femenino, sin embargo, sí que existe una diferencia significativa ( $p=0.01$ ), siendo el tiempo de transporte mucociliar nasal menor durante la tarde.

Sabemos que el cortisol de la secreción nasal sigue un ritmo de secreción paralelo al cortisol plasmático. También sabemos que los estrógenos influyen sobre la mucosa nasal morfológica y funcionalmente. Pero ¿ por qué en la mujer el ritmo circadiano de secreción del cortisol influye sobre el sistema mucociliar y no ocurre lo mismo con el hombre ?. Es posible que la interacción cortisol-estrógenos determine esta influencia, pero no disponemos, en este momento, de una interpretación más específica de los hechos.

En sentido amplio podemos decir que las determinaciones practicadas por la "mañana" corresponden a la fase 3 de secreción del cortisol y las practicadas por la tarde a la fase 4. Dado que la fase 4 se caracteriza por una

serie de picos de secreción muy irregulares, tampoco conocemos qué nivel de cortisol tenía el sujeto estudiado en el momento de la determinación. Por lo tanto consideramos que se precisan otros estudios para elucidar el efecto exacto de los ritmos circadianos de secreción de esteroides sobre el sistema mucociliar nasal.

La viscoelasticidad del moco está esencialmente en relación con la concentración de mucinas e IgA secretoria y, más específicamente, es proporcional a la relación sulfomucina/sialomucina (68). Por otra parte sabemos que el moco es un elemento esencial para el sistema mucociliar. La IgAs nasal sigue un ritmo de secreción paralelo al del cortisol e independiente de éste, dado que la supresión del ritmo circadiano del cortisol con dexametasona no altera el ritmo de secreción de la IgAs. Dado que la viscoelasticidad del moco influye sobre el transporte y que la IgAs influye sobre la viscoelasticidad del moco, también este ritmo de secreción de IgAs puede influir sobre el transporte mucociliar nasal.

Para terminar este apartado debemos decir que, en cualquier caso, tanto la influencia del cortisol como la de la IgAs es, si existe, "negativa" para el transporte, dado que la velocidad de transporte es mayor cuando estos dos componentes tienen una menor concentración en la secreción nasal.

#### D) SUJETOS NORMALES : INFLUENCIA DEL TABACO

Cuando el humo del tabaco se hace pasar por un filtro Cambridge (que retiene el 99% de las partículas de menos de  $0.1 \mu$ ) éste deja pasar lo que se llama "fase gaseosa" y no la "fase de las partículas". Si a la fase de las partículas se le extrae el agua y la nicotina el residuo se llama alquitrán. En la fase gaseosa los componentes aislados son : monóxido y dióxido de carbono, óxido de nitrógeno, amoníaco, nitrosaminas, cianida hidrogenada, cianógeno, compuestos sulfurados volátiles, nitrilos volátiles y otras sustancias nitrogenadas, hidrocarburos volátiles (metano, etano, propano), alcoholes, aldehidos y otros... En la fase de las partículas, en la que está incluido el alquitrán, se encuentran : nicotina y otros alcaloides, nitrosaminas no volátiles, aminas aromáticas y soprenoides, benzenos y naftalenos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, hidratos de carbono N-heterocíclicos, fenoles, ácidos carboxílicos, metales diversos, sustancias radioactivas pesticidas, insecticidas y aditivos industriales (182). Algunos autores han estudiado el efecto de determinados componentes del humo del tabaco individualmente sobre el sistema mucociliar (183). Pero a nosotros nos parece muy interesante el efecto producido por la nicotina como tal por las implicaciones que puede conllevar sobre la regulación nerviosa de la actividad ciliar. A este respecto

Hybbinette (184) realiza un estudio en mucosa de seno maxilar de conejos in vivo con humo de tabaco que contiene nicotina a distintas concentraciones,obteniendo como resultado una aceleración de la frecuencia de batida ciliar correlacionada positivamente con el contenido de nicotina,de forma que el humo del tabaco exento de nicotina no modifica la frecuencia de batida,y esta frecuencia se va acelerando conforme la concentración de nicotina aumenta de 0.6 a 1.8 mg/cig.Este autor explica este efecto por la estimulación de los receptores ganglionares nicotínicos,ya que la atropina bloquea casi completamente tal acción.A este respecto,este mismo autor (85) encuentra que la droga parasimpaticomimética metacolina produce una aceleración dosis-dependiente de la frecuencia de batida ciliar,aceleración que es reducida o abolida por la atropina,que por sí sola, no afecta la batida ciliar.Otros autores (185) han demostrado la influencia nerviosa sobre la actividad ciliar.La demostración del incremento de la actividad ciliar por la estimulación de los receptores ganglionares nicotínicos implica que estos resultados sólo se deben obtener en estudios in vivo,y no en estudios in vitro con fragmentos escindidos de mucosa.Sin embargo J.J.Ballenger y cols.(186) en estudios en fragmentos de mucosa traqueal humana in vitro encuentran que la nicotina estimula la actividad ciliar aunque este incremento va seguido de una reducción progresiva,de forma que entre las 12 y 24 horas siguientes a la administración de la nicotina

cesa la actividad ciliar. Tras eliminarla, la actividad vuelve a crecer progresivamente. Por lo tanto sí parece claro que la nicotina como tal modifica la actividad ciliar, aunque desconocemos cuál es su mecanismo de acción sobre el cilio.

Muy distintos son los resultados encontrados en la literatura sobre el efecto del humo del tabaco en conjunto en el sistema mucociliar. La mayoría de autores (48, 183, 187, 188, 189) aceptan una acción ciliostática del humo del tabaco. Pero incluso en esto hay divergencias. En los estudios in vitro la exposición al humo del tabaco deprime el transporte mucociliar, pero los estudios en humanos, tanto en la exposición aguda como crónica, produce efectos no siempre iguales según los autores (48).

Los resultados encontrados por nosotros no evidencian efecto alguno del humo del tabaco sobre el transporte mucociliar nasal :

-No fumadores :  $8.146 \pm 2.6$  minutos

-Fumadores de 1-10 cigarrillos/día :  $8.72 \pm 2.9$  min.

-Fumadores de 10-20 cigarril/día :  $8.8 \pm 2.56$  min.

Las diferencias de tiempos de transporte entre estos tres grupos no son significativas. Sin embargo no podemos extrapolar estos resultados a la totalidad del sistema mucociliar, ya que el humo del tabaco en los

fumadores esquivan parcialmente el paso por la nariz, de forma que sólo influirá escasamente en la mucosa nasal. N. Mygind (1) tampoco encuentra que el humo del tabaco influya sobre el flujo mucoso nasal y da para ello la misma explicación, afirmando también que no existen evidencias de que la respiración nasal de humo de tabaco trastorne la movilidad ciliar en la nariz de los no fumadores.

Ewert (17) sí encuentra una diferencia significativa en la velocidad de transporte, de forma que la velocidad es significativamente más lenta en los fumadores. Ya él mismo observa que el efecto del tabaco depende de la humedad ambiental, de forma que cuando ésta es más baja, el entortecimiento del transporte es mayor. Analizando cuidadosamente sus resultados hemos observado que las velocidades obtenidas en unas condiciones ambientales de humedad relativa como en las que nosotros hemos trabajado (68-86%) la velocidad de transporte es idéntica en fumadores y no fumadores, y sólo por debajo de una humedad del 45% el entortecimiento se hace evidente. Consideramos por ello que nuestros resultados son equivalentes a los encontrados por este autor.

## E) RINOPATIA ALERGICA. RINOPATIA VASOMOTORA

Para precisar el efecto de estas enfermedades sobre el sistema mucociliar se han practicado estudios en la morfología ciliar, en las secreciones, en la actividad ciliar y en el transporte mucociliar. N. Mygind y cols. (49) estudian los cilios de la mucosa nasal de pacientes con rinitis alérgica perenne con microscopio electrónico de superficie y microscopio electrónico de transmisión, comparándola con la mucosa de sujetos normales, y sólo encuentran como anomalía una destrucción de los cilios en 1/3 de las biopsias tomadas del cornete inferior. En lo que se refiere a los elementos secretores estos mismos autores (190) encuentran en estos mismos pacientes un incremento del número de células caliciformes y de aperturas glandulares en la mucosa en comparación con los sujetos normales, hallazgos que tipifican como no exclusivos de esta afección. Estos estudios demuestran que sí existe una alteración en los dos elementos del sistema mucociliar, cilios y secreción, en la rinitis alérgica perenne, aunque estos hallazgos no son específicos de esta enfermedad.

Otros muchos autores observan lesiones semejantes en la mucosa nasal de sujetos alérgicos, tanto en los

elementos secretorios como en los cilios vibrátiles, pero observando un mayor daño ciliar. Así, R. I. Williams (191) encuentra una metaplasia del epitelio ciliado hacia un epitelio plano no ciliado. A. Appaix y cols. (191) también hacen incapié en la ausencia o pobreza del aparato ciliar en la mucosa nasal alérgica. Otros autores (170) afirman que el daño ciliar es progresivo, existiendo en una primera fase una limitación de la actividad ciliar que en los casos crónicos aboca a una metaplasia progresiva a epitelio plano no ciliado.

M. Maurizi (193) estudiando la mucosa nasal de sujetos con rinopatía alérgica crónica encuentra una serie de alteraciones ultraestructurales ciliares : alteraciones en los microtúbulos centrales y periféricos; ausencia de brazos de dineína; ausencia de brazos radiales; alteraciones de la membrana ciliar; cilios compuestos y desorientación de los túbulos centrales. Pero también afirma que estas alteraciones se ven en otras patologías y no pueden ser considerados específicos de la reacción alérgica.

Pero no sólo la orla ciliar resulta dañada en la rinopatía alérgica perenne. En esta mucosa existe además un ligero edema intercelular con reducción de la cohesión entre las células, (995,194) aunque tampoco se puede afirmar que esto sea así, porque estas lesiones pueden ser debidas a la preparación de la pieza (95). Células epiteliales sueltas y fragmentos completos de epitelio en el esputo de asmáticos son un hallazgo característico de la reacción alérgica en el

tracto respiratorio inferior. A nivel nasal la destrucción celular es escasa, lo que se demuestra por la baja concentración de láctico-deshidrogenasa en la secreción nasal de pacientes alérgicos en contraste con los pacientes que sufren resfriado común (95). Posiblemente a nivel bronquial la destrucción celular es mayor debido a factores mecánicos, como la impactación del moco en los bronquios contraídos y estrechados en su diámetro (194).

De todos estos estudios se deduce que, en mayor o menor grado, la alergia daña la superficie epitelial. Este daño no es causado por un mecanismo específico (en los rasgos estudiados hasta aquí), sino que probablemente se trata de un proceso indirecto, por el exceso de secreción, por la comprensión mútua entre las paredes de la cavidad nasal y por una escasa cohesión celular que facilita el desprendimiento.

Cabe ahora preguntarse si la reacción alérgica a través de sus mediadores es capaz de afectar al sistema mucociliar, o si el propio alérgeno al depositarse sobre el epitelio produce un daño en el mismo. Por lo que se refiere a este último aspecto, Mygind (194) cita diversos trabajos que demuestran que los granos de polen inhalados son capaces de penetrar en la mucosa nasal, tanto de animales sensibilizados como de no sensibilizados, y para estos autores la inhibición de la motilidad ciliar constituiría el

primer paso de la penetración del alérgeno en el epitelio. Sin embargo Whil y Mygind (195) realizan un trabajo en 18 personas con fiebre del heno fuera de la estación del polen en el que toman una biopsia del cornete inferior enfrentando luego la mitad contralateral de la cavidad nasal a 2.000-6.000 granos de polen. Treinta minutos después toman una biopsia de la mucosa sometida al contacto. El examen de esta última muestra en los microscopios óptico y electrónico no reveló la existencia de signos de destrucción ciliar o de penetración del polen. Estos autores reconocen la limitación de sus resultados por las escasas dimensiones del área sometida a estudio, de forma que otros trabajos realizados en animales que permiten el estudio de áreas mayores puede dar lugar a resultados distintos, como así ocurre realmente.

Poco es también lo que se conoce del efecto de los distintos mediadores de la reacción alérgica sobre el sistema mucociliar. La degranulación de los mastocitos es el mecanismo mediador de las reacciones de tipo I. Las sustancias biológicas liberadas por los mastocitos son la histamina, la sustancia de la anafilaxis de reacción lenta (SRS-A), el factor quimiotáctico de los eosinófilos (ECF-A) y el factor de activación de las plaquetas (PAF). Las prostaglandinas y las cininas son los mediadores comunes a todas las reacciones inflamatorias y pueden ser de importancia para la reacción de los tejidos a la degranulación mastocitaria (196). La histamina estimula el transporte mucociliar en la tráquea (197). Las prostaglandinas  $E_1$  y  $E_2$  incrementan la

frecuencia de batida ciliar en un 7-33% (150). La SRS-A también ejerce su acción sobre el sistema mucociliar. La velocidad de transporte mucoso traqueal está reducida durante una reacción alérgica, pero un pretratamiento con un antagonista específico de la SRS-A no sólo previene este descenso, sino que lo convierte en una significativa aceleración de la velocidad, lo cual puede ser explicado por la acción estimuladora de la histamina (197). Un trabajo detallado sobre la acción de esta misma sustancia obtiene los mismos resultados (198) y concluye que el descenso de la velocidad de transporte mucociliar traqueal en la reacción Ag-Ac está mediada por la SRS-A. Pero a pesar de estos interesantes hallazgos seguimos sin conocer a qué nivel actuaría esta sustancia : en la secreción o en la actividad ciliar. A este respecto, tras una reacción provocada en un sujeto alérgico no se ha encontrado ningún cambio en la batida ciliar (199). Por ello tenemos que pensar que, al menos en parte, la hipersecreción mucosa es la responsable de la disfunción mucociliar en la alergia, incluso en la fase aguda (197).

Muchos menos en número son los estudios dedicados a la rinospatía vasomotora, tanto en lo que hace referencia a la morfología de la mucosa nasal como al funcionalismo mucociliar. Un detallado estudio de la histopatología de la rinospatía vasomotora se encuentra en un trabajo reciente de Blay y cols. (200). Según el mismo, en esta afección se conserva el tipo normal de epitelio en cuanto a su

espesor, estructura y conservación ciliar. Escasas veces se reconocen despegamientos en su basal, generalmente coincidentes con la pérdida de la cohesión celular y disociación o desprendimiento celular. Los cilios se conservan bien. Sí existe una notable actividad secretoria de las células caliciformes. En el estroma aparece un edema constante. Las glándulas son muy activas. En los frotis nasales de estos pacientes se observan las células normales de descamación de un epitelio respiratorio. Las células ciliadas aparecen en su mayoría con una morfología bien conservada y cilios bien visibles. Así pues, es en el estroma donde se encuentran las mayores variaciones. En la rinopatía vasomotora pura no se demuestran, pues, alteraciones morfológicas ciliares. En nuestra opinión, los fenómenos secretorios y vasomotores que se dan en la rinopatía vasomotora no son tan intensos como los que acontecen en la alérgica, y, además, la alternancia de los síntomas de una fosa nasal a otra de la rinopatía vasomotora preserva parcialmente la función mucociliar.

Por lo que hace referencia a los mediadores de la reacción vasomotora, considerando su etiopatogenia como un desequilibrio vegetativo con predominio del parasimpático, serán los neurotransmisores de los respectivos sistemas los implicados en la reacción. Ya hemos hablado de la acción estimulante de los agonistas parasimpáticos sobre la frecuencia de batida ciliar (85). Pero hay otras sustancias implicadas en la estimulación

parasimpática. Mientras la respuesta secretora sería mediada por los mediadores colinérgicos, en la respuesta vasoactiva influirían otros : VIP (péptido intestinal vasoactivo), sustancia P y bradiquinina (169,175,201). El péptido intestinal vasoactivo no influye la actividad mucociliar, en tanto que la sustancia P la incrementa de forma dosis-dependiente (88). Podemos concluir que los mediadores químicos de la rinopatía vasomotora tenderán a acelerar la actividad ciliar, pero el exceso de secreción dificulta el transporte, por lo que los efectos últimos sobre la velocidad del flujo de moco serán contrarios, y, en conjunto, podría darse una "neutralización", de forma que el transporte variase poco con respecto al normal. No está claro si la histamina influye en la rinopatía vasomotora. Teóricamente no debe existir liberación de la misma, pero en un estudio para observar el efecto de los antihistamínicos en la rinitis perenne no alérgica (88) se obtiene un buen resultado terapéutico con los mismos en lo que hace refermca a la rinoresaca y los estornudos, no ejerciendo efecto beneficioso alguno sobre la obstrucción nasal. Lo que desconocemos es el concepto que tienen estos autores de la "rinitis perenne no alérgica".

Los valores de tiempo y velocidad de transporte mucociliar nasal obtenidos por nosotros en sujetos con rinopatías alérgica y vasomotora se corresponden con lo que

cabría esperar tras el análisis de la histopatología y fisiopatología de cada una de las dos enfermedades.

#### Tiempos de transporte

Rinopatía alérgica "inactiva" ;  $16,705 \pm 5,58$  minutos

Rinopatía alérgica "activa" ; >45 minutos, Estasis mucociliar

Rinopatía vasomotora ;  $10,36 \pm 2,464$  minutos

Sujetos normales ;  $8,35 \pm 2,608$  minutos

#### Velocidades de transporte

Rinopatía alérgica "inactiva" ;  $0,34 \pm 0,68$  cm/min.

Rinopatía alérgica "activa" ;  $0,034$  cm/min, La mayoría 0 cm/min.

Rinopatía vasomotora ;  $0,697 \pm 0,219$  cm/min.

Sujetos normales ;  $0,807 \pm 0,8499$  cm/min.

Observamos pues que el tiempo de transporte mucociliar nasal es significativamente mayor en los sujetos con rinopatía alérgica que en los normales ( $p=0.000013$ ) y que la velocidad de transporte es significativamente menor en los sujetos alérgicos ( $p=0.000092$ ). Nuestros resultados coinciden con los de otros autores (193,197,198), pero sin embargo no con los de Wihl y Mygind (195), quienes encuentran un tiempo de transporte normal. Creemos que ello se debe al diferente método empleado (estos autores usan la sacarina) y a que en su estudio experimental sólo depositan una pequeña

cantidad de polen en un punto muy limitado de la mucosa, de forma que no influye en todo el recorrido del trazador. Otro autor (203) encuentra un tiempo de transporte disminuído en la rinopatía alérgica, hecho que sólo podemos atribuir al diferente método empleado, la sacarina, que se disuelve profusamente en el moco y no da un valor real del transporte mucociliar, sino del desplazamiento de toda la masa de moco. Creemos que esto es así porque en nuestros pacientes en fase "activa", con rinorrea y obstrucción nasal, hemos encontrado un estasis mucoso, de forma que los cilios son incapaces de mover toda la abundante secreción existente, efecto negativo al que hay que sumar la gran congestión de la mucosa que hace que las paredes nasales choquen en algunas áreas, lo que se traduce en un daño ciliar mecánico (93).

La supuesta metaplasia epitelial progresiva de la mucosa nasal de sujetos con rinopatía alérgica, preconizada por algunos autores (170), no se demuestra en nuestra serie, ya que no existe correlación significativa entre tiempo de evolución de la enfermedad con el tiempo y la velocidad de transporte. Es posible que esta metaplasia no se de, o por lo menos no se da en nuestra serie, en la que el tiempo de evolución varía entre 1 y 35 años. Pero también es posible que en nuestra serie exista un número de casos de evolución larga (>5 años), demasiado pequeña para que de una manifestación estadística. Debemos concluir que, dentro de

unos límites, el tiempo de evolución de la rinopatía alérgica no influye en el sistema de transporte mucociliar.

Tampoco se demuestra una correlación significativa entre niveles de IgE sérica y valores de velocidad y tiempo de transporte. La IgE es la inmunoglobulina de mayor importancia en la patología nasal alérgica (168), pero su papel en la fisiología no está elucidado. La elevación sérica de esta inmunoglobulina es muy típica en la dermatitis atópica, pero es mucho menos típica de la rinopatía alérgica (168). En nuestra serie no se ha demostrado que los niveles de IgE sérica influyan en el sistema mucociliar nasal de pacientes con rinopatía alérgica.

Muy distintos son los resultados obtenidos en la rinopatía vasomotora. El tiempo y la velocidad de transporte son muy parecidos a los de los sujetos normales. El tiempo de transporte, sin embargo, sí tiene una diferencia significativa con los sujetos normales ( $p=0.000877$ ), de forma que este tiempo de transporte es significativamente mayor en los sujetos con rinopatía vasomotora. Si ahora establecemos la comparación con los resultados obtenidos en sujetos normales y por las mañanas, momento de realización de las determinaciones en los pacientes con rinopatía vasomotora, esta diferencia sigue existiendo, aunque es menos

significativa ( $p=0.0273$ ). Sin embargo la velocidad de transporte obtenida con la seroalbúmina-Tc99m ya no muestra diferencia significativa entre sujetos normales y enfermos de rino patía vasomotora ( $p=0.3135$ ). Creemos que estos resultados paradójicos se deben a la escasa desviación de la "normalidad" del sistema mucociliar en la rino patía vasomotora, de forma que, dependiendo del tamaño de las muestras podrá haber o no una diferencia significativa. Tampoco en este caso existe una correlación significativa entre tiempo y velocidad de transporte con tiempo de evolución de la rino patía, lo cual es lógico si pensamos en la buena conservación del epitelio nasal en esta enfermedad.

En la literatura, sólo hemos podido consultar un trabajo en el que se ha medido el tiempo de transporte en la rino patía vasomotora, y el resultado obtenido por el autor (165) ha sido que el tiempo de transporte está significativamente alargado. Sin embargo en este trabajo no se mencionan los criterios diagnósticos de esta enfermedad. Además, el método de medida empleado es la sacarina, por lo que debemos pensar que se debe a estos hechos la no coincidencia "real" de nuestros resultados.

El tiempo de transporte es significativamente mayor en la rino patía alérgica que en la rino patía vasomotora ( $p<0.001$ ), y la velocidad de transporte es significativamente menor en la rino patía alérgica

( $p=0.018$ ), aún considerando únicamente los casos de rinopatía alérgica inactiva. Estos resultados son lógicos si consideramos el daño mucoso provocado por ambas enfermedades.

El estudio del tiempo y velocidad del transporte mucociliar nasal no nos establecerá un diagnóstico diferencial absoluto entre rinopatía alérgica/rinopatía vasomotora, pero, en caso de pruebas alérgicas negativas y una sintomatología clínica inespecífica, una gran alteración del tránsito mucociliar nasal nos debe orientar a una rinopatía alérgica y a seguir buscando el alérgeno responsable, en tanto que un tránsito mucoso normal debe orientarnos al diagnóstico de rinopatía vasomotora.

#### **F) RINITIS VIRICA AGUDA**

Quando en nuestros quince pacientes hablamos de rinitis vírica aguda nos referimos a la forma clínica asociada a un "resfriado común". Creemos que, en el momento del estudio, ningún sujeto afecto sufría una sobreinfección bacteriana, por lo menos clínicamente. En las infecciones víricas la alteración del transporte mucociliar ha sido claramente establecida. En infecciones por virus de Newcastle (204) de la mucosa nasal, se produce un extenso desprendimiento del epitelio asociado a gran disminución del

transporte mucociliar (48). Este mismo virus fue estudiado por F.B. Bang y cols. (205) quienes encuentran también un gran enlentecimiento en el transporte. Pero estos mismos autores también estudian el efecto protector del sistema mucociliar frente a los virus (205) . Si se extraen los cornetes de un pollo muerto recientemente y se sumergen brevemente en una solución con virus de Newcastle, cientos de células son infectadas por el virus, mientras que si esta misma solución es instilada en la nariz de un pollo vivo, la infección es rara. Por lo tanto se demuestra también la protección que ejerce el sistema mucociliar contra los virus. Otros muchos autores observan una gran alteración del transporte en infecciones víricas (1,28,81,95,154,206,207,208).

El mecanismo responsable de esta gran alteración del transporte es fundamentalmente histopatológico : se produce un desprendimiento de células del epitelio, ciliadas o no, que llega a producir una verdadera pérdida del mismo (28,48,81,95,207,208). La valoración del mayor o menor daño de estas lesiones depende según los distintos autores, pero ocurre tanto en estudios in vivo e in vitro. Aunque este daño epitelial directo es el encontrado mayoritariamente, hay que tener en cuenta otros factores que pueden colaborar en el transtorno : cambios en la motilidad y coordinación ciliares (207,208), y cambios en las propiedades reológicas de la secreción nasal, de forma que se producirán cordones de moco

fuertes entre los elementos secretores y la capa de moco suprayacente que impedirán su progresión (207).

Esta lesión sobre el sistema mucociliar es muy duradera, aunque el tiempo que tarda en recuperar su normal funcionalismo es diferente según los autores consultados : a los 15 días de la infección (207); a los 32 días (208); a los 10 días (1); hasta seis semanas después de la desaparición de los síntomas (48). En general podemos afirmar que la restauración del aclaramiento mucociliar normal acontece entre dos y seis semanas después de la infección vírica.

La diferenciación que intentábamos establecer al principio entre rinitis vírica y bacteriana es de gran interés, dado que la infección bacteriana tiene mucha menor capacidad para perturbar el aclaramiento mucociliar y para destruir el epitelio (81,95), a menos que la mucosa estuviera ya destruída.

Nuestros resultados coinciden con los encontrados por otros autores : existe una gran alteración del transporte mucociliar. La perturbación es tan grande que, por la sistemática del estudio, en todos los casos hemos calificado el transporte mucoso como nulo, es decir, estasis mucociliar.

### G) RECIÉN NACIDOS Y SÍNDROME DE INMOTILIDAD CILIAR

No hemos podido consultar ningún trabajo sobre transporte mucociliar en recién nacidos, por ello creemos que ha sido importante establecer un patrón de velocidad normal de tránsito mucoso en este colectivo. Ya hemos señalado anteriormente el efecto de la edad sobre el transporte y de la falta de correlación entre ambos parámetros, aunque la velocidad se va enlenteciendo a partir de la sexta década de la vida. Antes de los 60 años no existen diferencias significativas entre las diversas edades. En los recién nacidos la velocidad de transporte es muy semejante a la de los adultos: 0.807 cm/min en adultos y 0.6152 en recién nacidos, sin que estadísticamente exista una diferencia significativa ( $p=0.07$ ). Cabe deducir de ello que desde el nacimiento, el sistema mucociliar nasal funciona como en la vida adulta, lo cual es lógico si pensamos que desde el momento del nacimiento el niño estará en contacto con el ambiente exterior y todas sus noxas.

No se demuestra correlación significativa de la velocidad de transporte mucociliar nasal con la edad dentro de los primeros 28 días de vida, con la edad gestacional y valor del test de APGAR. Sin embargo debemos tener en cuenta que estamos hablando de "recién nacidos normales", donde todos estos parámetros están dentro de la normalidad. Sólo existen pequeñas variaciones escasamente significativas y

sin significación patológica. Se precisan estudios con otros niños con alguno de estos parámetros patológico para saber si existe o no correlación de alguno de ellos con la velocidad de transporte. Algo más controvertido puede ser el tema de la relación de la velocidad de transporte con la forma de nacimiento (parto espontáneo o cesárea). Pero también aquí debemos insistir en lo mismo : se trata de un recién nacido a término, con todas sus estructuras normales y con un sistema mucociliar nasal de normal estructura y función sea cual sea la forma de nacimiento, tal como ha quedado demostrado en nuestro estudio.

Puesto que hemos dedicado un apartado de este trabajo al estudio del concepto actual del síndrome de inmotilidad ciliar, ahora sólo vamos a comentar los aspectos más específicos de nuestro caso . Al síndrome de Kartagener se lo define como una triada característica : bronquiectasias, sinusitis crónica y situs inversus. Nuestro caso cumple el último requisito, pero, dada su edad, desconocemos si desarrollará los otros dos aspectos del síndrome, aunque por las continuas infecciones que sufre desde el nacimiento hay que suponer que sí las desarrollará. Se ha descrito como típica anomalía ciliar del Kartagener la ausencia de brazos de dineína, tanto en los cilios de la mucosa respiratoria como en los espermatozoides. Este aspecto está sometido a revisión, puesto que se han aportado casos con motilidad ciliar conservada e

inmotilidad de los espermatozoides (209). Nuestro caso también carece de brazos de dineína en los cilios de la mucosa nasal, aunque desconocemos si en los espermatozoides ocurrirá lo mismo. Por otro lado, también se hallan descritos casos en la literatura de cilios inmóviles sin brazos de dineína pero cuyos portadores no tienen situs inversus (210). Parece pues que la expresión es muy variable y habrá que esperar nuevas investigaciones para saber exactamente donde colocar cada defecto ciliar y si se puede o no asociar con otros hallazgos como la dextrocardia.

Otra duda que nos surge es si nuestro caso es una inmotilidad o una incoordinación. Aunque no hemos estudiado la motilidad ciliar, la ausencia de brazos de dineína se asocia a inmotilidad, mientras que otros defectos ciliares como la anormal disposición de los microtúbulos causan asincronía (37). Desde el punto de vista práctico esta diferenciación, en el momento actual, tampoco tiene importancia, puesto que el resultado será el mismo, es decir, el estasis mucoso y todas sus consecuencias. Si en algún momento se desarrolla una terapéutica para alguno de los dos defectos ya será necesarios diferenciarlos.

En nuestro caso se trata de un recién nacido que sufre una infección respiratoria de evolución tórpida, que tiene un situs inversus completo y en el estudio ultraestructural una ausencia de brazos de dineína en los cilios nasales. La velocidad de transporte mucociliar nasal es nula (0cm/min) en los tres estudios practicados. Se

trataría, pues, de un síndrome de Kartagener, aunque dada la revisión conceptual a que actualmente está siendo sometida la patología ciliar intrínseca, también lo podríamos denominar simplemente como un síndrome de inmotilidad ciliar.

#### H) LARINGUECTOMIZADOS

Cuando un sujeto es sometido a laringuectomía total, las funciones de las fosas nasales quedan prácticamente anuladas. No vamos a analizar aquí las repercusiones de la ausencia de respiración nasal para todas las funciones de la nariz con sus senos, pero sí las modificaciones que sufre el sistema mucociliar nasal.

Se ha demostrado que el ciclo nasal o ciclo de los cornetes desaparece poco después de la laringuectomía (55,128), y esto sería indicativo de la pérdida de regulación nerviosa autónoma de la irrigación sanguínea de la mucosa nasal. Este hecho por sí mismo podría suponer alguna modificación de la función ciliar dada la influencia nerviosa sobre la misma. Pero existe otro dato importante a valorar : el efecto del aire inspirado sobre la mucosa nasal. El epitelio respiratorio es dañado por el aire inspirado no acondicionado (1). En el recién nacido, el epitelio ciliado alcanza la unión epitelial en el

vestíbulo, pero más tarde el epitelio del tercio anterior de la cavidad nasal pasa a ser un epitelio transicional y luego un epitelio escamoso. Según algunos autores (17) el cese de la respiración nasal tras traqueotomía produce de nuevo cambios en este epitelio anterior para convertirse en ciliado, mientras que los cinco cms. de mucosa situados justamente por debajo del traqueostoma pasan a ser un epitelio escamoso. En un estudio con microscopio electrónico de superficie de la mucosa nasal en laringuectomizados Moore-Guillen (211) encuentra una mayor densidad de epitelio ciliado que en sujetos normales. J. Bastera y cols. (212) no encuentran cambios significativos en el epitelio nasal de los laringuectomizados. Sin embargo otros autores (30, 213) afirman que el epitelio nasal de los laringuectomizados muestra una tendencia atrófico-degenerativa, con fibrosis del tejido conjuntivo, engrosamiento de la membrana basal y atrofia progresiva del epitelio, tanto respiratorio como olfatorio. Dado que estos últimos trabajos no hacen referencia a la densidad ciliar ni a las características de la citada "atrofia", debemos suponer que, efectivamente, en estos sujetos existe un incremento de la densidad de cilios en la mucosa nasal.

Cuando la ausencia de ventilación nasal se debe a un impedimento físico al paso del aire por las fosas nasales se producen también importantes alteraciones en la mucosa. En la atresia de coanas se observan irregularidades en la superficie, delgadez de la membrana basal y numerosas

anormalidades ciliares (214). D. A. Hilding y cols. (215) estudian el efecto de la obstrucción de una fosa nasal en conejos y obtienen interesantes resultados : los cambios observados son los mismos a los cuatro días que a los tres meses tras la obstrucción. Estos cambios afectan a todo el espesor de la mucosa y son los siguientes : la superficie ciliada aparece como rechazada entre pliegues formados por exuberantes células caliciformes; la ciliogénesis es muy activa; hay un incremento del número de cilios anormales ; se observan partículas que recuerdan a virus; en el tejido conjuntivo aparecen nuevos capilares de paredes muy delgadas y muy pocas células inflamatorias. En nuestra opinión estos hallazgos no pueden ser totalmente equiparables a los que ocurren en los laringuectomizados, ya que en estos casos no solo se elimina la respiración nasal sino cualquier aireación de la nariz, de forma que las fosas nasales quedan formando un fondo de saco con una sola entrada. Tampoco es la misma la situación creada en la atresia de coanas que cuando se obstruyen las narinas. En la atresia de coanas el flujo de moco choca en su recorrido y se produce un estasis mucoso que favorecerá la infección y será responsable de los cambios observados, en tanto que en la obstrucción de las narinas este drenaje de moco sí será posible. Por ello pensamos que las alteraciones encontradas en la atresia de coanas deben ser distintas a las acontecidas en los laringuectomizados, pero en la obstrucción de las narinas, aunque el mecanismo no es exactamente el mismo, sí

tendrá similitud con lo que ocurre en los laringuectomizados.

D.F.Proctor (28) y D.F.Proctor y Andersen (154) estudiando el transporte mucociliar nasal con sacarina en sujetos sometidos a laringuectomía encuentran un tiempo de transporte mucho menor que en sujetos normales y una menor proporción de "aclaradores lentos". Moore Guillen (211), usando el mismo método, encuentra los mismos resultados. Ewert (17), con su particular método de estudio, encuentra una velocidad de transporte en sujetos normales de 4.2 mm/min. y en laringuectomizados de 10.4 mm/min. Nuestros resultados son muy diferentes : el tiempo de transporte está significativamente alargado en los laringuectomizados ( $p=0.00001$ ), y la proporción de aclaradores lentos es también mayor entre este último colectivo (13%).

¿A qué se deben estos resultados tan distintos?. En los trabajos que usan sacarina, las diferentes propiedades de esta sustancia, en particular su solubilidad en la secreción nasal, deben ser los responsables de ello. Tras la laringuectomía hay un aumento tanto de células ciliadas como de las secretoras en la mucosa nasal. Ewert (17) encuentra que tras la decanulación de pacientes previamente traqueotomizados, la velocidad de tránsito mucoso nasal desciende en cuestión de horas drásticamente. Ello no puede ser debido a una desaparición tan rápida de cierto número de células ciliadas, sino a

cambios en las características de la secreción. Nosotros pensamos que esa secreción debe tener características distintas si la mucosa nasal no está sometida al masaje fisiológico que suponen los cambios de presión durante la inspiración y espiración, y que esta secreción favorecerá el tránsito de sustancias solubles, mientras que las insolubles (polvo de carbón vegetal en nuestro caso) se eliminarán con más dificultad. Esto es una hipótesis no comprobada mediante análisis objetivo, pero que es la única por la que, en este momento, podríamos explicar los resultados obtenidos. A esto debemos añadir que existen muchos cilios anormales en la mucosa no ventilada (215), lo cual también contribuirá al enlentecimiento del transporte. Mucho más sencillo resulta explicar los resultados de Ewert (17). Este autor usa un método particular de estudio del transporte, de forma que las medidas las efectúa en una zona muy anterior del tabique, que en circunstancias normales tiene escaso número de células ciliadas y al faltar la agresión directa del aire ambiental se convierte en una superficie con gran densidad ciliar. Por eso, los resultados en este área particular y restringida no son equiparables a los nuestros.

En nuestra serie no hemos encontrado correlación significativa entre tiempo de transporte mucociliar nasal y tiempo transcurrido tras la laringuectomía. Tampoco Ewert (17) encuentra correlación, aunque sí observa que la velocidad de transporte aumenta a partir de la primera o

segunda semana tras la intervención, y a partir de la tercera o cuarta semana queda estabilizado en su valor definitivo. Dado que el tiempo transcurrido desde la intervención en nuestros casos varía entre 1 y 168 meses, según los hallazgos de este autor ya no habría influencia sobre el transporte, hecho que queda demostrado en nuestro estudio. Los hallazgos de Hilding (215) también concuerdan con este resultado.

#### 1) VALORACION DEL EFECTO DEL pH

El pH normal de la secreción nasal varían entre 7.42-7.57 (68). La secreción nasal en su momento de secreción es ligeramente alcalina y al reaccionar con el CO<sub>2</sub> del aire espirado se acidifica (216), de ahí que diversos autores obtengan valores discretamente distintos del pH del moco nasal. Al realizar estudios sobre el efecto de distintos pH sobre el transporte mucociliar nasal hay que tener muy en cuenta si estos estudios se han practicado in vivo o in vitro, ya que la capa de secreción posee efectos puffer, de forma que es capaz de neutralizar las alteraciones perjudiciales del pH en el medio ambiental, por lo menos hasta cierto grado (30, 217). Los autores consultados sobre este tema (30, 216, 217, 218) dan como límites de una actividad ciliar normal un pH entre 6.7 y 9, valores a partir de los cuales la actividad ciliar va disminuyendo hasta detenerse

por completo. También hay que tener en cuenta cuál es la solución con la que se ha conseguido un pH determinado, ya que, dependiendo de ésta, los valores podrán variar ligeramente (215).

Según nuestros resultados, obtenidos in vivo, una solución de  $\text{PO}_4\text{Na}_2\text{H}$  de pH 8 (alcalina) no modifica el transporte mucociliar nasal ( $p=0.44$ ), mientras que esta misma solución pero de pH 6.8 (ácida) lo disminuye ( $p=0.028$ ). Verdaderamente los tiempos de transporte obtenidos con esta solución ácida son mayores que los obtenidos sin ella, pero la diferencia es tan escasa que, desde el punto de vista práctico, poco van a influir en la capacidad de eliminar sustancias con este pH depositadas en la nariz. Ello explica que en las supuraciones sinusales en que el pH de la secreción es sólo ligeramente ácido (30) exista un buen transporte del exudado purulento que emerge de los meatos y atraviesa hacia atrás la pared lateral de la fosa nasal (95).

En estudios in vitro (216), tanto los ácidos como los álcalis dañan severamente la mucosa nasal. Cuando el pH es inferior a 6.7 empiezan a destruirse las paredes celulares y se produce un edema intercelular. Los cilios aparentemente conservan su estructura. Cuando el pH es menor de 6 las células comienzan a desprenderse. Si el pH sobrepasa el valor de 9.5 aparece un edema celular, y es a partir de un pH 10 cuando se observa un daño ciliar evidente. Así pues, el edema celular parece ser el efecto que precede la

degeneración celular y la ciliostasis. No hemos podido consultar ningún trabajo que describa el efecto histopatológico y/o funcional del pH in vivo, pero hay que pensar que acontecerían cambios semejantes, aunque con unas cifras más altas de acidez y alcalinidad.

La solución de pH 6.8 empleada por nosotros ha aumentado significativamente el tiempo de transporte. No existen indicios de que haya dañado los cilios ni el epitelio ciliado, sino que ha actuado modificando las características de la secreción. En las reacciones ácidas el moco aparece como "gel", mientras que en las alcalinas lo hace como "sol" (216). Esta variación se producirá tanto en la capa de moco superficial como en la de líquido periciliar, con lo cual aumentará la viscosidad de esta última y disminuirá la efectividad del trabajo ciliar. Como la acidez de nuestra solución es mínima, el efecto sobre el transporte también es escaso. Las soluciones alcalinas precisan una mayor desviación de la normalidad para que afecten al sistema mucociliar; por ello, la solución usada por nosotros de pH 8 no ha producido efecto alguno sobre el transporte.

#### J) EFECTO DE FARMACOS. LIDOCAINA, TETRACAINA, OXIMETAZOLINA

Dado el importante papel como primera barrera de defensa frente a agentes ambientales en suspensión desempeñado por el sistema mucociliar de la vías respiratorias, han sido muy numerosos los autores que han

intentado averiguar el efecto de ciertos fármacos sobre el mismo. Anestesiólogos se han preocupado por conocer la acción que sobre el flujo mucoso traqueal ejercen los distintos compuestos usados en la anestesia general. P. Annis y cols. (219) encuentra que la velocidad de transporte mucoso traqueal de pacientes sometidos a anestesia general es menor en pacientes que han recibido previamente premedicación con atropina, efecto que atribuyen a la disminución de las secreciones causada por la misma. Durante una anestesia general inducida con tiopental y mantenida con halotano, óxido nitroso y oxígeno, la velocidad traqueal de transporte mucociliar va decreciendo hasta que a los 90 minutos no existe prácticamente movimiento de las partículas depositadas (220). Otros fármacos usados durante la anestesia general deprimen el aclaramiento : el pentobarbital, el tiopental, el enflurano, el óxido nitroso y la morfina (28, 221).

Mediante el test de la sacarina se ha demostrado que las curas termales en estaciones con aguas sulfoarsenicales y sulfúreo-bromo-iodicas producen un significativo descenso del tiempo de transporte mucociliar nasal de pacientes con rinitis crónicas perennes (222, 223). También la N-acetilcisteína y los aerosoles de suero salino hipertónico aceleran el aclaramiento pulmonar de pacientes que lo tenían anormalmente enlentecido (224, 225).

Ya hemos comentado en distintas partes de este trabajo la acción de los distintos fármacos parasimpaticomiméticos, parasimpaticolíticos, simpaticomiméticos y simpaticolíticos sobre el sistema mucociliar, existiendo una bibliografía relativamente amplia al respecto (71, 83, 84, 85, 110, 88, 150, 185). Por ello sólo vamos a enumerar sus acciones sobre la actividad ciliar en este apartado : los agonistas parasimpaticomiméticos aceleran la batida ciliar de forma dosis-dependiente, mientras que su antagonista la atropina no influye (150). Los  $\beta$  no selectivos y  $\beta_2$  estimulantes inducen una aceleración dosis dependiente de la frecuencia de batida y los  $\beta_1$  estimulantes no la influyen. Los  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  agonistas producen una disminución dosis dependiente de la frecuencia de batida y los  $\alpha$  estimulantes no selectivos no influyen sobre ella (84).

Una mención especial merecen los compuestos que contienen adenosina-trifosfato (ATP) y adenosina-trifosfatasa (ATPasa). La energía necesaria para el movimiento de los cilios viene aportada por la rotura del ATP. La enzima que consigue en los cilios esta rotura es una ATPasa llamada dineina, que se encuentra localizada en los brazos de dineina (31). En los síndromes de inmotilidad ciliar el defecto más frecuentemente encontrado es precisamente una ausencia de brazos de dineina, y encontrar un fármaco que pueda aportar la sustancia deficiente tiene

un gran interés práctico. A este respecto, J. Nuutinen (64) aplica una solución de HR-6 conteniendo adenosina trifosfato a trece pacientes con problemas de rinitis perenne no alérgica, sinusitis crónica, bronquitis, otitis secretoria y un transporte mucociliar nasal enlentecido, encontrando que la velocidad de transporte se incrementa en una media de 2.0 mm/mín, hecho de enorme interés para neumólogos y otorrinolaringólogos. J. B. Forrest y cols. (226) emplean soluciones de ATP y ATPasa en pacientes con síndrome de Kartagener y defectos ciliares de los brazos de dineína, así como en síndromes de inmotilidad ciliar carentes de situs inversus, encontrando con las dos sustancias un incremento significativo de la motilidad ciliar, tanto in vivo como in vitro. Las dos sustancias (ATP y ATPasa) ejercen la misma acción. Ello se debe a que aproximadamente el 70% de la actividad ciliar de la ATPasa se produce por hidrólisis del ATP en el medio que rodea al cilio, y porque en ausencia de brazos de dineína existe una ATPasa residual presente en la célula (226).

#### **Anestésicos locales : lidocaína y tetracaína**

Los anestésicos locales son fármacos muy utilizados para la anestesia superficial de las mucosas de nariz y faringo-larínge. Su mecanismo de acción consiste en la estabilización de la membrana celular, disminuyendo la

permeabilidad a la entrada del cation sodio en la fibra nerviosa, entrada que provoca normalmente la despolarización de la misma. De esta forma consiguen el bloqueo de la conducción nerviosa. Son aplicados normalmente en forma de sales, en especial clorhidratos, que por consistir en la unión de un ácido fuerte con una base débil son de reacción ácida y muy solubles en agua (145).

Es muy interesante conocer el efecto de estos fármacos sobre el sistema mucociliar, ya que una depresión del mismo privará a las vías aéreas superiores de su primera barrera de defensa durante cierto período de tiempo. Los cilios están recubiertos por la membrana celular y los anestésicos locales atraviesan esta membrana (145). Sin embargo la batida ciliar acontece por la acción de la ATPasa y el ATP, sin que nosotros tengamos constancia de que a este nivel el anestésico ejerza acción alguna.

En nuestro estudio hemos observado que la lidocaína al 1% con un pH de 6.8 en agua destilada no afecta el transporte mucociliar ( $p=0.59$ ). En estudios in vivo otros autores tampoco hallan enlentecimiento del transporte (83, 218, 227) con lidocaína, incluso a concentraciones más elevadas. Ewert (218) con lidocaína al 4% con un pH de 6.5 no encuentra influencia alguna sobre la velocidad de transporte ni sobre la actividad ciliar. P. Dudley y cols. (227) llegan a los mismos resultados in vivo. Sin embargo otras son las conclusiones a las que se llega en los estudios in vitro. La

lidocaína enlentece e incluso anula la actividad ciliar en concentraciones tan pequeñas como 0.5% (152,227). Estos resultados in vitro vienen a confirmar nuestra creencia de que los estudios in vivo tienen mayor valor práctico y nos dan la información real de lo que ocurre en el sistema mucociliar intacto y funcionando. En las determinaciones del efecto del pH sobre el transporte mucoso hemos obtenido una disminución del transporte con una solución de pH 6.8. Cabe preguntarse por qué una solución de lidocaína con el mismo pH no lo afecta. La explicación a este hecho creemos que está en que el efecto de un determinado pH sobre el sistema mucociliar no sólo depende de la cifra de pH, sino de la composición concreta de la solución que lo determina (216). En cualquier caso, la enseñanza práctica que hemos obtenido es que la lidocaína al 1% en agua destilada no altera el transporte mucociliar, lo cual aconseja su uso frente a otros anestésicos que pudieran alterarlo.

Cosa muy distinta acontece con la tetracaína al 1%, que sí produce un significativo aumento del tiempo de transporte ( $p=0.013$ ). Pero en este caso hay que tener en cuenta dos datos diferenciales: que el pH de esta solución es de 3.5 y que el excipiente contiene ácido benzoico y metabisulfito sódico. La tetracaína produce una alteración importante del sistema mucociliar en experimentos realizados in vivo por otros autores (218,227), descendiendo tanto la velocidad de flujo del moco como la actividad ciliar, por lo

que es considerada por estos autores como ciliotóxica incluso a bajas concentraciones. Ewert (218) obtiene que una solución de tetracaína al 2% en clorhidrato de methylthion y agua estéril detiene totalmente el transporte y la actividad ciliar, lo mismo que observa P. Dudley y cols (227).

A la hora de interpretar nuestros resultados obtenidos con la lidocaína y la tetracaína debemos valorar tres parámetros que a su vez están relacionados entre sí : el efecto del distinto pH de ambas soluciones, el efecto de cada anestésico en particular y el efecto de los excipientes de la solución de tetracaína.

No hemos encontrado ningún trabajo que nos muestre el efecto del metabisulfito sódico y del ácido benzoico sobre el sistema mucociliar. En estudios in vitro (151, 152, 228) se ha demostrado que sustancias utilizadas como excipientes, como el methylparaben, el cloruro de benzalconio y el thiomersal, son muy ciliotóxicos, aunque desconocemos su efecto in vivo. Se precisarían estudios con cada uno de estos compuestos por separado e in vivo para conocer su acción aislada sobre el sistema mucociliar. Por otro lado, la tetracaína y la lidocaína pertenecen a dos grupos químicos diferentes : la tetracaína pertenece al grupo de los anestésicos locales ésteres, y la lidocaína al de los anestésicos locales amidas (145). Aunque desconocemos el efecto de estas dos circunstancias sobre el transporte

(diferente grupo químico y excipiente utilizado) nosotros creemos, con otros autores (218,227) que el diferente comportamiento de la lidocaína y la tetracaína sobre el transporte mucociliar se debe a que la tetracaína determina un pH más ácido, siendo esta acidez la responsable del enlentecimiento del transporte. De hecho, en estudios in vitro y en soluciones similares, la lidocaína precisa concentraciones mayores que la tetracaína para enlentecer la actividad ciliar (153).

In vivo, a la concentración del 1% y con el excipiente utilizado, hemos observado, lo mismo que otros autores, que la tetracaína enlentece el transporte mucociliar, pero no lo detiene, de manera que la limpieza sigue siendo efectiva. Por ello coincidimos con otros autores (28) en que tanto la lidocaína como la tetracaína son relativamente inocuos aplicados a las concentraciones habituales, aunque la lidocaína debe preferirse en el tracto respiratorio por su nula acción sobre la velocidad de transporte mucociliar.

#### **Descongestionantes nasales : oximetazolina**

Es bien conocido el efecto adverso de los vasoconstrictores intranasales sobre el ciclo normal de los cornetes, que consiste en el desencadenamiento de una

hiperemia reactiva que hará incrementar los síntomas, desembocando, en caso de uso prolongado de estas sustancias, en una rinoopatía medicamentosa (229). Es, sin embargo, muy poco conocido el efecto de los vasoconstrictores sobre el transporte mucociliar.

Las drogas usadas actualmente como descongestionantes nasales son sobre todo las aminas heterocíclicas, que actúan como  $\alpha$ -estimulantes y por lo tanto como vasoconstrictores periféricos. Concretamente la nafazolina, la xilometazolina y la oximetazolina (229), ésta última la usada por nosotros en este estudio.

En nuestro trabajo hemos obtenido como resultado un incremento progresivo del tiempo de transporte tras aplicar oximetazolina que se hace estadísticamente significativo en el minuto quince tras su aplicación tópica ( $p=0.0481$ ), y a los 30 minutos el tiempo de transporte vuelve a ser la normal ( $p=1$ ). Por lo tanto, en conjunto podemos afirmar que la oximetazolina altera poco el transporte mucociliar y que esta alteración es reversible a los 30 minutos de su aplicación. Ello a pesar de que el cloruro de benzalconio figura como excipiente del preparado y es, in vitro, altamente ciliotóxico (151, 228). El que aquí no muestre su toxicidad se deberá a que su concentración es lo suficientemente baja y/o a que in vivo su efecto es distinto

al observado in vitro, hecho que ya hemos comentado anteriormente.

B. Petruson y cols. (230) tras usar durante 6 semanas xilometazolina como descongestionante nasal no encuentran alteraciones en el tiempo de transporte mucociliar nasal ni cambios morfológicos en la mucosa. Otros autores (24, 145, 231) afirman también que la xilometazolina no afecta la actividad ciliar. En otros estudios (42, 178) se obtienen resultados diferentes : la fenilefrina y la tetrahidrozolina incrementan la velocidad de transporte mucociliar. Dado que tanto estos fármacos, así como la oximetazolina y la xilometazolina, son  $\alpha$ -estimulantes, es difícil encontrar una explicación al paradójico hecho de la aceleración del transporte hallada en estos trabajos. Nosotros pensamos al igual que Guillerm y cols. (24) que ello se debe a que estos autores han efectuado sus mediciones en unas condiciones ambientales de baja humedad ambiental, y que la solución instilada ha mejorado la relativa desecación de las mucosas incrementando así la velocidad de transporte. Baste recordar que nosotros hemos practicado nuestras medidas a una humedad relativa del 68-86% Y Guillerm (24) al 30%, siendo este último autor quien atribuye sus resultados a esta humidificación conseguida con la solución vasoconstrictora aplicada.

La oximetazolina es fundamentalmente un estimulante  $\alpha_2$ . Tanto los  $\alpha_1$  como los  $\alpha_2$  estimulantes inducen in vitro un enlentecimiento de la frecuencia de batida ciliar (84,150). Esto no se corresponde con la realidad de nuestros hechos, ya que la velocidad de transporte en conjunto sólo se enlentece significativamente a los 15 minutos, recuperándose el ritmo posteriormente. El curioso hallazgo del enlentecimiento progresivo del transporte y su recuperación total a los 30 minutos creemos que tiene su explicación en la acción de la droga sobre la irrigación nasal. Todos los preparados descongestionantes actúan sobre los vasos de resistencia así como sobre los de intercambio y capacitancia, determinando una disminución del flujo sanguíneo nasal, una anemia local y por tanto una hipoxia relativa (229). Nosotros pensamos que esta hipoxia es la responsable del enlentecimiento del transporte, aconteciendo posteriormente una "adaptación" del sistema mucociliar a la misma y, por tanto, una recuperación del normal funcionamiento. De ahí que los estudios realizados tras el uso prolongado del vasoconstrictor (230) no encuentren ninguna modificación de la velocidad de transporte. Otra explicación podría ser el hecho de que la solución de vasoconstrictor es eliminada de la nariz por el propio flujo mucoso y a los 30 minutos ya se ha eliminado completamente cesando su efecto, pero en este caso no podemos explicar por qué hasta el minuto 15 no se manifiestan sus efectos.

Llegados a este punto es preciso hacer una aclaración. Hemos llevado a cabo este estudio simultáneamente en una fosa nasal y en la otra, en la que hemos colocado el vasoconstrictor. Como pensamos que el efecto de éste sobre el transporte es consecuencia de su acción sobre la irrigación, surge la duda de si este efecto es homo y contralateral. A este respecto, M. Bende (113) ha practicado un estudio rinomanométrico para detectar si la descongestión de una fosa nasal mediante fármacos influye sobre el lado contralateral, llegando a la conclusión de que tal efecto contralateral no se produce.

Por todo ello creemos que nuestros resultados son válidos, y que la oximetazolina a la concentración y con el excipiente utilizados apenas modifica el transporte mucociliar nasal, siendo esta modificación reversible al poco tiempo de su administración.

**CONCLUSIONES**

1.-Con los trazadores insolubles en la secreción nasal se obtienen velocidades de transporte mucociliar nasal más elevadas que con los trazadores solubles

2.-Mediante el polvo de carbón vegetal, la medida del transporte mucociliar nasal resulta más objetiva y los valores obtenidos son menos dispersos que con la sacarina coloreada.

3.-Las técnicas radioisotópicas son las idóneas para el cálculo del transporte mucociliar nasal, pero los trazadores visibles nos dan una información suficiente del mismo y tienen la ventaja de poder practicarse en cualquier consulta médica.

4.-En sujetos normales, el tiempo y la velocidad de transporte mucociliar nasal se encuentran comprendidos en una escala amplia de valores.

5.-Consideramos que el tiempo máximo de transporte mucociliar nasal normal es de 30 minutos, y que la velocidad mínima normal de tránsito es de 0.1 cm/min.

6.-La velocidad de transporte mucociliar nasal no varía con la edad hasta la sexta década de la vida en la que empieza a decrecer.

7.-El tiempo de transporte mucociliar nasal es mayor en el sexo masculino que en el femenino, aunque esta diferencia es escasa. En el sexo femenino, el transporte mucociliar nasal es más rápido en las horas vespertinas que por las mañanas.

8.-No existen diferencias significativas en el tiempo de transporte mucociliar nasal entre fumadores y no fumadores

9.-La rinopatía alérgica produce un gran entecimiento del transporte mucoso nasal. Este efecto es mucho más acusado si la enfermedad se encuentra en fase activa. No se demuestra correlación significativa entre el tiempo y la velocidad de transporte mucociliar nasal y el tiempo de evolución de la rinopatía alérgica.

10.-La rinopatía vasomotora no altera el transporte mucociliar nasal. No hay correlación significativa entre el tiempo y la velocidad de transporte mucociliar nasal y el tiempo de evolución de la rinopatía vasomotora.

11.-La rinitis vírica deprime profundamente el transporte mucociliar nasal

12.-Los recién nacidos tienen una velocidad de transporte mucoso nasal muy similar a la de los adultos

13.-En el síndrome de Kartagener existe un estasis mucoso nasal.

14.-Los sujetos sometidos a laringuectomía total muestran un enlentecimiento del flujo mucoso nasal.

15.-La acidez altera antes el transporte mucociliar nasal que la alcalinidad.

16.-La lidocaína al 1% aplicada tópicamente sobre la mucosa no influye sobre el tránsito mucoso nasal.La tetracaína al 1% aplicada tópicamente sobre la mucosa enlentece discretamente el tránsito mucoso nasal.La oximetazolina aplicada tópicamente enlentece,discreta y progresivamente,el transporte mucociliar nasal,y este enlentecimiento es reversible ya a los 30 minutos de su aplicación.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1.-MYGIND N.:Fisiología aplicada de la nariz,pags.37-51.En:Alergia nasal,Salvat Editores S.A.,1982.
- 2.-INGELSTEDT S.:Humidifying capacity of the nose.Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. 3:475-480,1970
- 3.-ANTONIO DE HEIDE.Citado por Ewert G.(17)
- 4.-WILLIAM SHARPEY.Citado por Proctor D.(81)
- 5.-OTTO FREDERICK MULLER.Citado por Ewert G.(17)
- 6.-PURKINDJE Y VALENTIN.Citados por Ewert G.(17)
- 7.-SCHAFER E.Citado por Ewert G.(17)
- 8.-PETER.Citado por Ewert G.(17)
- 9.-KRAFT.Citado por Chevance L.(14)
- 10.-ESCUDIER E.,BERNANDIN J.,BERNANDIN Ph.,REINERT Ph.,CANET J.,BOUCHERAT M.,REYNEGRE R.:Etude stroboscopique de la frequence des batements de cils de la muqueuse respiratoire.Ann.Oto-laryngol 101:150-152,1984.
- 11.-GRAY.Citado por Ewert G.(17)
- 12.-LUCAS.Citado por Ewert G.(17)
- 13.-FRECHTNER y RICHTNER.Citados por Ewert G.(17)
- 14.-CHEVANCE L.,LENNON J.:Etude des rythmes du battement ciliaire.Acta Oto-Laryngol 70:16-28,1970.
- 15.-LOMMEL F.Citado por Ewert G.(17)
- 16.-GORDONOFF y MANDERLY.Citados por Ewert G.(17)
- 17.-EWERT G.:On the mucus flow rate in the human nose.Acta Oto-Laryngol Suppl.200,1965.
- 18.-DALHAM.Citado por Ewert G.(17)
- 19.-YATES y HILDING.Citados por Ewert G.(17)

- 20.-HILDING.Citado por Ewert G. (17)
- 21.-ANDERSEN I.,PROCTOR D.:Measurement of nasal mucociliary clearance.Eur.J.Respir.Dis. 64 (Suppl 127):37-40,1983
- 22.-PUCHELLE E.,AUG F.,PHAM Q.,BERTRAND A.:Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man.Acta Oto-Laryngol 91:293-303,1981
- 23.-PASSALI D.,BELUSSI L.,BIANCHINI CIAMPOLI M.,DE SETA E.:Experiences in the determination of nasal mucociliary transport time.Acta Oto-Laryngol 97:319-323,1984
- 24.-GUILLERM R.,MORCELLET J.L.,RIU R.,RENON P.,BADRE R.,HEE J.:Étude du drainage mucociliaire nasal chez l'homme par scintigraphies séquentielles d'une particule marquée au Technetium 99m.Ann.Oto-Laryngol 88:303-310,1971
- 25.-CONNOLLY T.,NOVJAIM A.,PAUL MAN S.:Simultaneous canine tracheal transport on different particles.Am.Rev.Respir.Dis 118:965-968,1978
- 26.-SADE J.,ELIEZER N.,SILBEBERG A.,NEVO C.:The role of mucus in transport by cilia.Am.Rev.Respir.Dis.102:48-52,1970
- 27.-RUTLAND J.,GRIFFIN W.,COLE P.:Human ciliary beat frequency in epithelium from intrathoracic and extrathoracic airways.Am.Rev.Respir.Dis.125:100-105,1982
- 28.-PROCTOR D.: The mucociliary system,pags.245-270.En:The nose. Upper airway physiology and the atmospheric environment .Elsevier Biomedical Press,1982
- 29.-REIMER A.,HUBERMAN D.,KLEMENTSSON K.,TOREMALM N.:The mucociliary activity of the respiratory tract.Acta Oto-Laryngol 91:139-148,1981

- 30.-NAUMANN H.:Breve resumen fisiopatológico de las fosas nasales y sus senos, pags. 162-195. En: Tratado de Otorrinolaringología, Tomo I .Editorial Científico-Médica, 1969
- 31.-MYGIND N.:Estructura y ultraestructura de la nariz, pags 3-33. En Alergia nasal, Salvat Editores S. A. , 1982
- 32.-WAGEMAN W.:Anatomía, fisiología y exploración de las fosas nasales y de los senos paranasales. En: Tratado de Otorrinolaringología, Tomo I, Editorial Científico-Médica, 1969
- 33.-LEGENT L., PERLEMUTER L., VANDENBROUCK C.L.: Fosses nasales, pags. 7-33. En: Cahiers d'Anatomie ORL Editorial Masson, 1981
- 34.-GUERRIER Y., ROUVIERE : Anatomie du nez et des fosses nasales. Encycl. Med. Chir. (Paris, France) Oto-Rhino-Laryngologie , 20265 A10, 4. 11. 04 18p
- 35.-AMADO J., ANTONIACOMI O.: Anatomía de la fosa pterigomaxilar, pags. 11-22. En: Microcirugía endonasal de la fosa pterigomaxilar y del meato medio. Salvat Editores S. A. , 1980
- 36.-MICHEL J., CHANPETIER J.: Le nerf de Jacobson. Etude anatomique. Ann. Oto-Laryngol 88: 319-336, 1971
- 37.-MYGIND N., PEDERSEN M., NIELSEN M.: Morphology of the upper airway epithelium, pags 71-94. En: The nose. Upper airway physiology and the atmospheric environment. Elsevier Biomedical Press, 1982
- 38.-DRETTNER B.: The paranasal sinuses, pags. 145-160. En: The nose. Upper airway physiology and the atmospheric environment. Elsevier Biomedical Press, 1982

39.-TOPPOZADA H.,TALAAT M.:The normal human maxillary sinus mucosa.Acta Oto-Laryngol 89:204,213,1980

40.-AUDRIEU-GUITANCORT J.,COULY G.:Anatomie du pharynx.Encycl.Med.Chir.(Paris-France) Oto-Rhino-Laryngologie, 20485 A10,10,1980

41.-GRAZIADEI P.:The mucous membranes of the nose.Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.3:433-442,1970

42.-GUERRIER Y.,UZIEL A.:Physiologie nasale respiratoire et troubles fonctionnels.Encycl.Med.Chir.(Paris) Oto-Rhino-Laryngologie,20290 A10 (12-1978)

43.-CAUNA N.,HINDERER K.:Fine structure of blood vessels of the human nasal respiratory mucosa.Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.76:865-879,1969

44.-CORNEC A.:Anatomie des fosses nasales.Encycl.Med.Chir.(Paris) Oto-Rhino-Laryngologie,20265 A10 (9-1979)

45.-JAFEK B.:Ultrastructure of human nasal mucosa.Laryngoscope 93:1576-1599,1983

46.-BOYSEN M.:The surface structure of the human nasal mucosa.Ciliated and metaplastic epithelium in normal individuals.A correlated study by scanning/transmission electron and light microscopy.Virchows Arch.(Cell.Pathol) 40:279-294,1982.

47.-PETRUSON B.,HANSSON H.,CARLSSON G.:Structural and functional aspects of cells in the nasal mucociliary system.Arch.Otolaryngol.110:576-581,1984

- 48.-WANNER A.:Clinical aspects of mucociliary transport. Am.Rev.Respir.Dis. 116:73-125,1970
- 49.-MYGIND N.,BRET LAU P.:Scanning electron microscopic studies of the human nasal mucosa in normal persons and in patients with perennial rhinitis.I:Cilia and microvilli. Acta Allerg.28:9-27,1973
- 50.-BOJSEN-MOLLER F.:Gloandulae nasales anteriores in the human nose. Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. 74:363-375,1965
- 51.-TOS M.Citado por Mygind N. (31)
- 52.-CAUNA N.:Blood and nerve supply of the nasal lining,pags 45-66. En: The nose.Upper airway physiology and the atmospheric environment. Elsevier Biomedical Press,1982
- 53.-BENDE M.:Blood flow with Xe133 in human nasal mucosa in relation to age,sex and body position. Acta Oto-Laryngol. 96:175-179,1983
- 54.-CAUNA N.:Electron microscopy of the nasal vascular bed and its nerve supply. Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. 3:443-450,1970
- 55.-RITTER F.:The vasculature of the nose. Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. 3:468-474,1970
- 56.-MARIANO MAZZEI J.,BALIÑA F.:Clearance mucociliar y surfactante pulmonar. Laboratorios Castejón S.A. ,1987
- 57.-AFZELIUS B.: "Inmotile-cilia" syndrome and ciliary abnormalities induced by infection and injury. Am.Rev.Respir.Dis. 124:107-109,1981
- 58.-ASMUNDSON T.,KILBURN K.:Mucociliary clearance rates et various levels in dog lungs. Am.Rev.Respir.Dis. 102:388-397,1970

- 59.-FRIEDMAN I., BIRD E.: Ciliary structure, ciliogenesis, microvilli. Laryngoscope November :1852-1868, 1971.
- 60.-SOROKIN. Citado por Friedman I y cols. (59)
- 61.-GIBBON y ROUSE. Citados por Mygind N y cols. (37)
- 62.-AFZELIUS. Citado por Mygind N. y cols. (37)
- 63.-SUMMERS y GIBBONS. Citados por Mygind N. y cols. (37)
- 64.-NUUTINEN J.: Activation of the impaired nasal mucociliary function. A preliminary study. Acta Oto-Laryngol 99:605-609, 1985
- 65.-NUUTINEN J.: Activation of the impaired nasal mucociliary transport in children. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 10:47-52, 1985
- 66.-NUUTINEN J.: Activation of the nasal cilia. Preliminary study in healthy subjects. Rhinology 23:3-10, 1985
- 67.-WIDDICOMBE J., WELLS U.: Airway secretions, pags. 215-237. En: The nose. Upper airway physiology and the atmospheric environment. Elsevier Biomedical Press, 1982
- 68.-BUFFE P., COHAT J., CUDENNEC Y., BAYCHELIER J.: L'utilisation des agents mucomodificateurs en rhinologie. Les Cahiers d'ORL 22:161-168, 1987.
- 69.-MENZIO P., MORRA B., SARTORIS A., MOLINO R., BUSSI M  
CORTESE G.: Nasal secretory IgA circadian rhythm : a single dose suppression test. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 89:173-175, 1980.
- 70.-PUCHELLE. Citado por Buffe P. (68)
- 71.-GIORDANO A., HOLSCLOW D., LITT M.: Mucus rheology and mucociliary clearance : normal physiologic state. Am. Rev. Respir. Dis. 118:245-250, 1978

- 72.-KING M., GILBOA A., MEYER F., SIBERBERG A.: On the transport of mucus and its rheologic simulants in ciliated systems. Am. Rev. Respir. Dis. 110:740-745, 1974
- 73.-LUCAS y DOUGLAS. Citados por Proctor D. (28)
- 74.-BRODY J. Citado por Proctor D. (28)
- 75.-EDMUNDS L., STALLONE R., GRAF P., SAGEL S., GREESPAN R.: Mucus transport in transplanted lungs in dogs. Surgery 66:15-22, 1969
- 76.-PROCTOR D.: Nasal mucous transport and our ambient air. Laryngoscope 93:58-62, 1983
- 77.-CAMNER y cols. Citados por Proctor D. (28)
- 78.-MERCCKE U., HAKANSSON C., TOREMALM N.: The influence of temperature on mucociliary activity. Temperature range 20°-40° C Acta Oto-Laryngol. 78:444-450, 1974
- 79.-MERCCKE U.: The influence of temperature on mucociliary activity. Temperature range 40°-50° C. Acta Oto-Laryngol. 78:253-258, 1974
- 80.-ANDERSEN I., LUNDQUIST R., PROCTOR D.: Human response to 78-hour exposure to dry air. Arch. Environ. Health 29:319-323, 1974
- 81.-PROCTOR D.: The upper airways. Nasal physiology and defense of the lungs. Am. Rev. Respir. Dis. 115:97-129, 1977
- 82.-OHASHI Y.: Enhancement of ciliary action by a  $\beta$ -adrenergic stimulant. Acta Oto-Laryngol. 96/Suppl. 397 : 49-59, 1983
- 83.-SANTA CRUZ R., LANDA J., HIRSCH J., SACKNER M.: Tracheal mucus velocity in normal man and patients with obstructive lung disease. Am. Rev. Respir. Dis. 109:458-463, 1974

84.-HYBBINETTE J.Ch.,MERCCKE U.:Effects of sympathomimetic agonist and antagonist on mucociliary activity.Acta Oto-Laryngol 94:121-130,1982

85.-HYBBINETTE J.Ch.,MERCCKE U.:Effects of the parasympathomimetic drug methacoline and its antagonist atropine on mucociliary activity.Acta Oto-Laryngol.93:465-473,1982

86.-OHI M.,SAKAKURA Y.:Effect of ipratropium bromide on nasal mucociliary transport.Rhinology 22:241-246,1984

87.-CURTIS L.,MISCH D.:Regulation of mucociliary transport.Response of mucous cells to stimulation by amiloride applied to the frog palate in vitro.Am.Rev.Respir.Dis.129:816-822,1984

88.-SVEN LINDBERG,HYBBINETTE J.Ch.,MERCCKE U.:Effects of neuropeptides on mucociliary activity.Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.95:94-100,1986

89.-GEORGE R.,MOORE-GUILLEN,GEDDES I.:High frequency oscillations improve nasal mucociliary transport.Lancet 2/8393:10-12,1984

90.-UKAI K.,BANG B.G.,BANG F.B.:Effect of mechanical stimulation on mucociliary clearance of chicken sinus.Rhinology 22:35-42,1984

91.-HERZON F.S.:Nasal ciliary structural pathology.Laryngoscope 93:63-67,1983

92.-BERTRAND B.,DEGAN A.:Ciliary abnormalities in children (hockey-stick cilia).Study by scanning electron

microscope. Report of three paediatric cases. Acta Oto-Rhino-Laryngol. Belg. 38:337-344, 1984

93.-BERTRAND B., DEGAN A.: Etude de la clearance mucociliaire en clinique corante et anomalies ciliaires en microscopie electronique. Essai de clasification. Acta Oto-Rhino-Laryngol. Belg. 37:662-677, 1983

94.-AFZELIUS B.: Abnormal length of cilia as a possible cause of defective mucociliary clearance. Eur. J. Respir. Dis. 66:173-180, 1985

95.-MYGIND N., WINTHER B.: Light and scanning electron microscopy of the nasal mucosa. Acta Oto-Rhino-Laryngol. Belg. 33:591-662, 1979

96.-SAKAKURA Y., HORNICK R., TOGO Y., SCHWARTZ A., WAGNER H., PROCTOR D.: Mucociliary function during experimental induced rhinovirus infection in man. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 82:203, 1973

97.-PEDERSEN H. Citado por Mygind N. (37)

98.-KARTAGENER. Citado por Mygind N. (37)

99.-ELIASSON R., MOSSBERG B., CAMNER D., AFZELIUS B.: The inmotile cilia syndrome. New. Engl. J. Med. 297:1-6, 1977

100.-GREGG S. PARKER, MEHLUM L., BACKER-WETMORE.: Ciliary dyskinesia : The inmotile cilia syndrome. Laryngoscope 93:573-577, 1983

101.-STURGESS J., CHAO J., WONG J., ASPIN N., TURNER D.: Cilia with defective radial spokes. New. Engl. J. Med. 300:53-56, 1979

- 102.-BERTRAND B.,VAN REEPINGHEN A.,DEGAN A.:Cils et pathologie ciliaire.Images en microscopie electronique.Acta Oto-Rhino-Laryngol. Belg. 35:139-147,1981
- 103.-BECKER B.,MORGENROTH K.,REINHARDT D.,IRLICH G.:The dyskinetic cilia syndrome in childhood.Modificatios of ultrastructural patterns.Respiration 46:180-186,1984
- 104.-ERNSTON S.,AFZELIUS B.,MOSSBERG B.:Otologic manifestations of the inmotile cilia syndrome.Acta Oto-Laryngol 97:83-92,1984
- 105.-CARRING B. y cols.Citados por Afzelius (57)
- 106.-STOWATER L.Citado por Afzelius (57)
- 107.-WALTER BECKER,NAUMANN H.H.,CARL R.PFALTZ.:Bases fisiológicas y fisiopatológicas de las fosas nasales,pags.104-109.En:Otorrinolaringología.Manual Ilustrado.Ediciones Doyma S. A.,1986
- 108.-ECCLES R.:Neurological and pharmacological considerations,pags.190-214.En:The nose.Upper airway physiology and the atmospheric environment.Elsevier Biomedical Press,1982
- 109.-PREVOST.Citado por Eccles R.(108)
- 110.-BOAT T.F.,KLEINERMAN J.:Human respiratory tract secretions.2.-Effect of cholinergic and adrenergic agents on in vitro release of protein and mucous glycoprotein.Chest 67:38-40,1975
- 111.-JACKSON R.:Pharmacological responsiveness of the nasal mucosa.Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. 3:461-467,1970
- 112.-ICHIMURA K.,JACKSON R.:H1 and H2 histamine receptors in the in vitro nasal mucosa.Acta Oto-Laryngol. 99:610-619,1985

113.-BENDE M., ELNER A., OHLIN P.:The effect of provoked reaction and histamine on nasal mucosal blood flow in humans. Acta Oto-Laryngol. 97:99-104, 1984

114.-TOPPOZADA H., TOPPOZADA M., EL-GAZZAWI I., ELWANY S.:The human respiratory nasal mucosa in females using contraceptive pills. An ultrastructural and histochemical study. J. Laryngol. Otol. 98:43-51, 1984

115.-HOUBEAU C., SULON J., DEMEY-DONSART. MELON J.:Secretion du cortisol et de la methylprednisolone par la muqueuse nasale. Acta Oto-Rhino-Laryngol. Belg. 40:582-591, 1986

116.-MYGIND N.:Corticosteroides sistémicos. Corticosteroides tópicos: dipropionato de beclometasona, pags. 297-332. En: Alergia nasal. Salvat Editores S. A., 1982

117.-MURILLAS G., MURILLO H.:El reflejo nasopulmonar en las cirugías de la pirámide nasal y fosas nasales. Acta Otorrinolaring. Esp. 37:313-317, 1986

118.-DALLIMORE N., ECCLES R.:Changes in human nasal resistance associated with exercise, hyperventilation and rebreathing. Acta Oto-Laryngol. 84:416-421, 1977

119.-Sir LEONARD HILL. Citado por Eccles R. (108)

120.-OGURA J.:Physiologic relationships of the upper and lower airways. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 3:495-498, 1970

121.-DRETTNER B.:Pathophysiological relationship between the upper and lower airways. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 3:494-505, 1970

122.-SAMZELIUS-LEJDSTROM. Citado por Drettner B. (121)

123.-UDDSTROMER. Citado por Drettner B. (121)

- 124.-BILLIARD M., SMYK K., CRAMPETTE L., DEJEAU Y.: Les syndromes d'apnees au cours du sommeil, Les Cahiers d'ORL 20:563-569, 1985
- 125.-LARIE P., RUBIN A.: Effects of nasal occlusion on respiration in sleep. Evidence of inheritability of sleep apnea proneness. Acta Oto-Laryngol. 97:127-130, 1984
- 126.-KRAJINA Z.: The relationships between upper and lower respiratory tracts in bronchial asthma. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol 3:506-512, 1970
- 127.-HAIGHT J., COLE Ph.: The site and function of the nasal valve. Laryngoscope 93:49-55, 1983
- 128.-COLE Ph.: Upper respiratory airflow, pags. 163-182. En: The nose, upper airway physiology and the atmospheric environment. Elsevier Biomedical Press, 1982
- 129.-PRINCIPATO J., OZENBERGER J.: Cyclical changes in nasal resistance. Arch. Otolaryng. 91:71-77, 1970
- 130.-MAGENDIE. Citado por Mygind N. (1)
- 131.-TOREMALM N.G.: Aerodynamics and mucociliary function of upper airways. Eur. J. Respir. Dis. 66/suppl 139:54-56, 1985
- 132.-MIR. Citado por Mygind N. (1)
- 133.-SEGARRA OBIOLS F.: Enfermedad broncopulmonar de origen ocupacional, pags. 211-220. Editorial Labor, 1985
- 134.-BRAIN J.: The uptake of inhaled gases by the nose. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 79:529-539, 1970
- 135.-SACKNER M., HIRSCH J., EPSTEIN S., WANNER A.: Effect of adrenergic agonist aerosolized by freon propellant on tracheal mucous velocity and cardiac output. Chest 69:593-598, 1976

- 136.-BELMONTE A., GOMEZ J., ECHEVARRIA L., MOLINA J., MEIZOSO M.J.: Estudio de la cinética del transporte mucociliar con aerosoles de Tc99m-DTPA. Rev. Esp. Med. Nuclear 3:247-258, 1984
- 137.-FRIEDMAN M., SCOTT F., POOLE O., DOUGHERTY R., CHAPMAN A., WATSON H., SACKNER A.: A new roentgenographic method for estimating mucous velocity in airways. Am. Rev. Respir. Dis. 115:67-72, 1977
- 138.-PROCTOR and WAGNER. Citados por Proctor d. (28)
- 139.-QUINLAN M., SALMAN S., SWIFT D., WAGNER H., PROCTOR D.: Measurement of mucociliary function in man. Am. Rev. Respir. Dis. 99:13-23, 1969
- 140.-MYGIND N.: Diagnóstico de la alergia, pags. 183-197. En: Alergia Nasal, Salvat Editores S. A., 1982
- 141.-BOSCH J.: Patología de la fosa pterigomaxilar, pags. 27-40. En: Microcirugía endonasal de la fosa pterigomaxilar y del meato medio. Salvat Editores S. A., 1980
- 142.-SCHMIDT G.: El niño sano. Profilaxis y terapéutica, pags. 53-56. En: Pediatría. Clínica y práctica. Salvat Editores S. A., 1979
- 143.-FARMACOPEA OFICIAL ESPAÑOLA. Novena edición, I, Madrid 1954
- 144.-LAFAYE M., GAILLARD DE COLLOGNY L., JOURDE H., PLAGUE R., CULLIER J., MENIEL G.: Etude de la perméabilité de la trompe d'Eustache par radioisotopes. Ann. Otolaryngol. 91:665-680, 1974
- 145.-LITTER M.: Farmacología del sistema nervioso periférico. Anestésicos locales y agentes bloqueantes neuromusculares o curarizantes, pags. 155-170. En: Compendio de Farmacología. Editorial El Ateneo, S. A., 1984

- 146.-MYGIND N.: Tratamiento médico convencional, pags. 259-271. En: Alergia nasal. Salvat Editores S. A., 1982
- 147.-GOODMAN y GILMAN: Las bases farmacológicas de la terapéutica, pags. 150-186. Editorial Médica Panamericana, 1982
- 148.-KARJA J., NUUTINEN J., KARJALAINEN P.: Radioisotopic method for measurementm of nasal mucociliary activity. Arch. Otolaryngol 108:99-101, 1982
- 149.-DUCHATEAU G., GRAAMANS K., ZUIDEMA J., MERKUS F.: Correlation Between nasal ciliary beat frequency and mucus transport rate in volunteers. Laryngoscope 95:854-859, 1985
- 150.-HYBBINETTE J.Ch., MERCKE U.: A method for evaluating the effect of pharmacological substances on mucociliary activity in vitro. Acta Oto-Laryngol. 93:151-159, 1982
- 151.-COLES P., GRIFFIN W.: Effect of topical nasal medications on human nasal ciliary function. Eur. J. Respir. Dis. 64/suppl. 126: 121-123, 1983
- 152.-MOSTOW S.R., DREISIN R., MANAWADU B., LA FORCE F.: Adverse effects of lidocaine and methylparaben on tracheal ciliary activity. Laryngoscope 89:1697-1701, 1979
- 153.-KIMURA E.: Effects of chemical agents on ciliated tracheal epithelium. Arch. Otolaryngol. 69:26-37, 1959
- 154.-PROCTOR D., ANDERSEN I.: Nasal mucociliary function in normal man. Rhinology 16:11-17, 1976
- 155.-PROETZ. Citado por Naumann (30)
- 156.-MERCKE U.: The influence of varying air humidity on mucociliary activity. Arch. Otolaryngol. 79:133-139, 1975

157.-MERCCKE U., TOREMALM N.: Air humidity and mucociliary activity. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 85:32-37, 1976

158.-ANDERSEN I., LUNDOVIST G., PROCTOR D.: Human nasal mucosal function under four controlled humidities. Am. Rev. Respir. Dis. 106:438-449, 1972

159.-VALLES H.-Contribución al estudio de la influencia de la temperatura sobre la actividad mucociliar. Acta Otorrinolaring. Esp. 31:459-464, 1980

160.-STEWART. Citado por Wanner A. (48)

161.-AHMED T., JANUSZKIEWICZ A., LANDA J., BROWN A., CHAPMAN G., KENNY P., FINN R., BONDICK J., SACKNER M.: Effect of local radioactivity on tracheal mucous velocity of sheep. Am. Rev. Respir. Dis. 120:567-575, 1979

162.-WOLF-HEIDEGGER : Atlas de Anatomía humana, Tomo II, pag. 5, Salvat Editores S. A., 1972

163.-EGGSTON A., WOLFF D.: Histopathology of the pharynx, pags. 854-856. En: Histopathology of the ear, nose and throat. The Williams and Wilkins Company, 1947

164.-AMABILE G., BORGIA E., SORDI G.: Temperatura del test della saccarina per la valutazione della clearance mucociliaire delle fosse nasali. Oto-Rino-Laring. 36:371-378, 1986

165.-GOLHAR S.: Nasal mucus clearance. J. Laryngol. Otol. 100:533-538, 1986

166.-MARCO CLEMENTE J.: Editorial. Pathos. Monografías de Patología General. Rinitis 47:15-16, 1983

- 167.-WAYOFF M., MONERET VANTRIN D., GAZEL P., SIMON C., STORME X.: Diagnostic etio-pathogenique des rhinitis vasomotrices. Acta Oto-Rhino-Laryngol. Belg. 34:119-129, 1980
- 168.-MYGIND N.: Rinitis pertinaz, pags. 225-232. En: Alergia nasal Salvat Editores S.A., 1982
- 169.-AMORES LLORET A.: Origen y distribución de la fibras inmunoreactivas a neuropéptido y "calamin-gene-related-peptide" en la mucosa respiratoria nasal de mamíferos. Tesis doctoral, 1987., Universidad de Murcia
- 170.-VAN DISHOECK H., MAJER E.: Afecciones alérgicas y neurovasculares de las fosas nasales y de los senos paranasales, pags. 408-459. En: Tratado de Otorrinolaringología, Tomo I. Editorial Científico-Médica, 1969
- 171.-GLUCKMANN J.: Enfoque clínico de la obstrucción nasal, pags. 2031-2035. En: Otorrinolaringología, Tomo III. Editorial Médica Panamericana, 1982
- 172.-LOSADA COMES E.: Rinitis alérgicas: concepto, clasificación y diagnóstico diferencial. En: Rinitis alérgica. Mesa redonda. EGRAF, S.A., 1987
- 173.-GOLDING-WOOD PH.: Observations on petrosal and vidian neurectomy in chronic vasomotor rhinitis. J. Laryngol. Otol. 75:232-247, 1961
- 174.-ECCLES R., LEE R.: The influence of the hypothalamus on the sympathetic innervation of the nasal vasculature of the cat. Acta Oto-Laryngol. 91:127-134, 1981
- 175.-ANGGARD A. Citado por Amores Lloret A. (169)

176.-HARDY J., LEE S., WILSON C.: Intranasal drug delivery by spray and drops. J. Pharm. Pharmacol. 37:294-297, 1985

177.-GINZET A., ILLUM P.: Nasal mucociliary transport in healthy persons and during common cold measured by the saccharin sky blue technique. HNO-PRAX 6:31-37, 1981

178.-SACKNER M.: Mucociliary transport. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 87:474-483, 1978

179.-JANZEN V.: Rhinological disorders in the elderly. J. Laryngol. Otol. 15:228-230, 1986

180.-LAWRENCE A., FROHMAN, KRIEGER D.: Neuroendocrine physiology and diseases. CNS rhythms and neuroendocrine function, pags. 218-221. En: Endocrinology and Metabolism. McGraw Hill Book Company, EEUU, 1987

181.-BAXTER J., TYRELL J.: Regulation of glucocorticoid production, pags. 522-530. En: Endocrinology and Metabolism. McGraw Hill Book Company, EEUU, 1987

182.-PARDELL ALENTA H., MENDEZ PULGARIN D.: Composición del humo del tabaco, pags. 17-43. En: El tabaquismo un problema actual. Editado por Zambón S. A.

183.-HEE J., GUILLERM R.: Humo del tabaco y transporte mucociliar, pags. 17-21. En: N-acetilcisteína y humo del tabaco. Editado por Zambón S. A.

184.-HYBBINETTE J. Ch.: A pharmacological evaluation of the short-term effect of cigarette smoke on mucociliary activity. Acta Oto-Laryngol. 94:351-359, 1982

185.-AIELLO E., GUIDERT G.: Nervous control of ciliary activity. Science 146:1692-1693, 1964

186.-BALLENGER J., DAWSON E., DRUYTER M., HARDING H.: Effects of nicotine on ciliary activity in vitro. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol 74:303-311, 1965

187.-DALHAM T., RYLANDER R.: Ciliostatic action of cigarette smoke. Arch. Otolaryngol 81:379-382, 1965

188.-IRAVANI J., MELVILLE G.: Long-term effect of cigarette smoke on mucociliary function in animals. Respiration 31:358-366 1974

189.-GOODMAN R., YERGIN B., LANDA J., GOLINVAUX M., CACKNER M.: Relationship of smoking history and pulmonary function tests to tracheal mucous velocity in nonsmokers, young smokers, ex-smokers and patients with chronic bronchitis. Am. Rev. Respir. Dis. 117:205-214, 1978

190.-MYGIND N., BRETlau P.: Scanning electron microscopic studies of the human nasal mucosa in normal persons and in patients with perennial rhinitis II: Secretion. Acta Allerg. 28: 261-280, 1974

191.-WILLIAMS R.: Modern concepts in clinical management of allergy in otolaryngology. Laryngoscope 76:1389-1415, 1966

192.-APPAIX A., BESSON J., CASANOVA P., GARBO L., RONDINI J., BERRO C.: Aspects histopathologiques et immunologiques de la muqueuse nasale allergique et non allergique. Ann. Oto-Laryngol. 95:637-652, 1978

193.-MAURIZI M.: Ciliary ultrastructure and nasal mucociliary clearance in chronic and allergic rhinitis. Rhinology 22:233-240, 1984

- 194.-MYGIND N.: Reacciones inflamatorias, pags. 155-167. En: Alergia nasal. Salvat Editores S. A., 1982
- 195.-WHIL A., MYGIND N.: Studies on the allergen-challenged human nasal mucosa. Acta Oto-Laryngol. 84: 281-286, 1977
- 196.-MYGIND N.: Degranulación mastocitaria, pags. 115-127. En: Alergia nasal. Salvat Editores S. A., 1982
- 197.-WANNER A.: Allergic mucociliary disfunction. Laryngoscope 93: 68-70, 1983
- 198.-AHMED T., GREENBLAT D., BIRCH S., MARCHETTE B., WANNER A.: Abnormal mucociliary transport in allergic patients with antigen-induced bronchospasm: Role of slow reacting substance of anaphylaxis. Am. Rev. Respir. Dis. 124: 110-114, 1981
- 199.-GREENSTON M., COOPER P., WARNER J., COLE P.: Effect of acute antigenic challenge on nasal ciliary beat frequency. Eur. J. Respir. Dis. 64/suppl 128: 449-450, 1983
- 200.-BLAY L., MORERA H., SOLABRE M., MARCO J.: Estudio histológico y citológico de la mucosa nasal pre y postneurectomía del vidiano. Acta Otorrinolaringol. Esp. 36: 901-906, 1981
- 201.-ANGGARD A.: The effect of parasympathetic nerve stimulation on the microcirculation and secretion in the nasal mucosa of the cat. Acta Oto-Laryngol. 78: 98-105, 1974
- 202.-WHIL A., PEDERSEN B., MYGIND N.: The role of histamine in non-allergic perennial rhinitis. Acta Oto-Laryngol. 214: 99-102, 1984

203.-RASHAD M., SHEHATA O., HASSAN R.: Nasal mucociliary function in different diseases of the nose. J. Laryngol. Otol. 97:497-502, 1983

204.-WIESMANN E.: Virus de la enfermedad de Newcastle, pag. 252. En: Microbiología Médica. Salvat Editores S. A., 1978

205.-BANG F. B., BANG B. G.: Defense mechanisms against viruses in the upper respiratory tract. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 3:489-494, 1970

206.-GREENSTONE M., STANLEY P., MacWILLIAN L., DEWAR A., COX T., MACKAY J., COLE P.: Mucociliary function and ciliary ultrastructure in patients presenting with rhinitis to Brompton Hospital Nose Clinic. Eur. J. Respir. Dis. 64/suppl. 128:457-459, 1983

207.-SAKAKURA Y.: Changes on mucociliary function during colds. Eur. J. Respir. Dis. 64/suppl. 128:348-354, 1983

208.-PEDERSEN M., SAKAKURA Y.: Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells and beating pattern in naturally acquired common colds. Eur. J. Respir. Dis. 64/suppl. 128:355-356, 1983

209.-LEEANDA J., TEICHTAHL H., TEMPLE-SMITH P., M. de KRETZER D.: Kartagener's syndrome with motile cilia and immotile spermatozoa: axonemal ultrastructure and function. Am. Rev. Respir. Dis. 134:1233-1236, 1986

210.-KARJA J., NUUTINEN J.: Imotile cilia syndrome in children Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 5:275-279, 1983

- 211.-MOORE-GUILLEN V.:The nose after laryngectomy. J.R.Soc.Med. 78:435-439, 1985
- 212.-BASTERRA J., MARTORELL M.: Estudio histológico comparativo de la mucosa nasal y traqueal en laringectomizados. Anales ORL Iber-Amer. 5:459-467, 1983
- 213.-NIETO CORTIJO J.M.: Alteraciones histofuncionales de la mucosa nasal en los laringectomizados. Anales ORL Iber-Amer 2: 300-319, 1972
- 214.-MAURIZI M., OTTAVIANI F., PALUDETTI G.: Choanal atresia. A surface and ultrastructural study of the nasal mucous membranes. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 10:53-66, 1985
- 215.-HILDING D. A., HILDING A. C.: Electron microscopic observations of nasal epithelium after experimental alteration of airflow. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 3:451-460, 1970
- 216.-BO HOLMA M., LINDEGREN M., ANDERSEN I.: pH effects on ciliomotility and morphology of respiratory mucosa. Arch. Environ. Health 32:216-225, 1977
- 217.-SOUBEYRAND L.: Action des médicaments vasomoteurs sur le cycle nasal et la fonction ciliaire. Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. 1-2:49-113, 1964
- 218.-EWERT G.: The effect of two topical anesthetic drugs on the mucus flow in the respiratory tract. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 76:359-368, 1967
- 219.-ANNIS P., LANDA J., LICHTIGER M.: Effects of atropine on velocity on tracheal mucus in anesthetized patients. Anesthesiology 44:74-77, 1976

220.-LICHTIGER M., LANDA J., HIRSCH J.: Velocity of tracheal mucus in anesthetized women undergoing gynecologic surgery. Anesthesiology 46:753-756, 1975

221.-FORBES A., HERRIGAN R.: Mucociliary flow in the trachea during anesthesia with enflurane, ether, nitrous oxide and morphine. Anesthesiology 46:319-321, 1977

222.-CHEVANCE L., CHEVANCE A.: Variations du drainage mucociliaire des fosses nasales après cure thermale sulfoarsenicale. Ann. Oto-Laryngol. 99:439-442, 1982

223.-AMABILE G., SORDI G., MIGARDI D., RIGNATARO L.: Valutazione della variazione della clearance mucociliare nasale dopo crenoterapia sulfurea-salzo-bromo-iodica. Oto-Rino-Laring 36:371-378, 1986

224.-TODISCO P., POLIDAR R., ROSSI F., IANNACCI L., BRUN B., FEDELI L., PALUMBO R.: Effects of N-acetylcysteine in subjects with slow pulmonary mucociliary clearance. Eur. J. Respir. Dis. 66/suppl. 139:136-141, 1985

225.-PAVIA D., THOMSON L., CLARKE S.: Enhanced clearance of secretions from the human lung after the administration of hypertonic saline aerosol. Am. Rev. Respir. Dis. 117:199-203, 1978

226.-FORREST J., ROSSMAN C., NEWHOUSE M., RUFFIN R.: Activation of nasal cilia in inmotile cilia syndrome. Am. Rev. Respir. Dis. 120:511-515, 1979

227.-DUDLEY J., CHERRY J.: Effect of topical anesthetics of ciliary activity of chicken embryo tracheal organocultures. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 87:533-537, 1978

- 228.-TOREMALM N.:The effect of local pharmacos on nasal defense mechanism,pags.55-56.Colegium Oto-Rhino-Laryngologicum Abstracts.Munchen,7-10.September 1986
- 229.-MYGIND N.:Vasoconstrictores intranasales,pagas.260-270.En:Alergia nasal.Salvat Editores S.A.,1982
- 230.-PETRUSON B.,HANSSON A.:Function and structure of the nasal mucosa after 6 weeks'use of nose drops.Acta Oto-Laryngol 94:563-569,1982
- 231.-SAKETHOO K.,YERGIN B.,JANUSZKIEWICZ A.MKOVITZ K.,SACKNER M.:The effect of nasal descongstants on nasal mucous velocity.Am.Rev.Respir.Dis.118:251-254,1978

TITULO DE LA TESIS: APORTACIONES AL CONOCIMIENTO DEL SISTEMA DE  
TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL HUMANO

AUTOR: MIGUEL ARMENGOT CARCELLER

DIRECTOR: JORGE BASTERRA ALEGRIA

TRIBUNAL: Prof. Dr. D. JAIME MARCO CLEMENTE  
Prof. Dr. D. JUAN BARTUAL PASTOR  
Prof. Dr. D. HECTOR VALLES VARELA  
Prof. Dr. D. JOSE VIÑA RIBES  
Prof. Dr. D. JESUS HERRERO SOLANO

FECHA DE LA LECTURA: 14 de julio de 1988

CALIFICACION OBTENIDA: Sobresaliente cum laude

RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL "APORTACIONES AL CONOCIMIENTO DEL SISTEMA DE TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL HUMANO" ,presentad por D.Miguel Armengot Carceller el 14 de julio de 1988 en la Facultad de Medicina de Valencia

El sistema de transporte mucociliar es el más primitivo y esencial de los mecanismos de defensa del tracto respiratorio.El sistema de transporte mucociliar nasal en particular juega un papel preponderante en la depuración del aire inspirado,ya que en las fosas nasales se produce el principal depósito de partículas extrañas inhaladas.Una vez depositadas,estas partículas serán arrastradas por este mecanismo hasta la faringe desde donde serán deglutidas o eliminadas.

Desde que Antonio de Heide en 1683 describiera por primera vez el movimiento ciliar,se han realizado muchos trabajos para observar y cuantificar este sistema de defensa.Sin embargo,quedan todavía muchas lagunas en su conocimiento.El objeto de este trabajo ha sido intentar hacer una aportación al mejor conocimiento del mismo.

El trabajo ha consistido en hacer determinaciones del transporte mucociliar nasal a disntintos grupos de individuos,normales y con patologías nasales,sin y con manipulación farmacológica.Posteriormente hemos aplicado el método estadístico a los resultados obtenidos,estableciendo así las diferencias, coincidencias y correlaciones entre los distintos grupos y factores analizados.

Para ello hemos llevado a cabo un total de 337 determinaciones de transporte mucociliar nasal utilizando tres métodos distintos de estudio: El polvo de carbón vegetal,la sacarina coloreada con azul de metileno y los radioisótopos ( $Tc^{99m}$ -pertecnectato y  $Tc^{99m}$ -seroalbúmina).Las condiciones ambientales de realización de las pruebas eran conocidas (entre 21 y 32° C y entre el 62 y el 86% de humedad relativa).El tamaño y peso de las partículas de cada uno de los trazadores depositados también eran conocidos (entre 1 y 60 micras de diámetro y entre 100 microgramos y 0.0035 gramos).Dentro de estos trazadores depositados debemos distinguir a los solubles en la secreción nasal ( $Tc^{99m}$ -pertecnectato y sacarina) de los insolubles ( $Tc^{99m}$ -seroalbúmina y polvo de carbón vegetal).

Los resultados obtenidos han sido los siguientes :

En los sujetos normales el tiempo promedio con polvo de carbón vegetal ha sido de 8.3 minutos,y con la sacarina coloreada de 17.3 minutos.La velocidad media con  $Tc^{99m}$ -seroalbúmina ha sido de 0.807 cm/min,y con  $Tc^{99m}$ -pertecnectato de 0.557 cm/min.Según estos resultados,las sustancias solubles en la secreción nasal son transportadas a menor velocidad que las insolubles,

puesto que las solubles se disuelven en el fluido periciliar donde el transporte es más lento y menos regular. No existe correlación significativa entre edad y tiempo de transporte mucociliar nasal, aunque a partir de los 65 años de vida la velocidad de tránsito se entorpece. El transporte mucoso nasal es más rápido en las mujeres que en los hombres, y en estas últimas es más rápido en las horas vespertinas que por las mañanas. Desconocemos las razones de estos hallazgos, pero posiblemente tendrán influencia los ciclos de secreción del cortisol y las hormonas sexuales femeninas. A nivel nasal, el tabaco no influye en la velocidad de transporte mucociliar.

En las rinitis alérgicas el tiempo promedio de transporte ha sido de 16 minutos con polvo de carbón vegetal. La velocidad media con la seroalbúmina marcada ha sido de 0.34 cm/min. Con respecto a los normales la velocidad de tránsito está significativamente descendida. En la fase activa de la enfermedad existe un estasis mucociliar.

En la rinitis vasomotora el tiempo medio de transporte con polvo de carbón vegetal ha sido de 10.3 min. La velocidad promedio con la  $Tc^{99m}$ -seroalbúmina ha sido de 0.7 cm/min. La diferencia con los sujetos normales es escasamente significativa. Sin embargo la velocidad de tránsito es significativamente mayor en estos pacientes que en la rinitis alérgica.

En la rinitis vírica aguda existe un estasis mucociliar.

Los recién nacidos normales tienen una velocidad de transporte mucociliar nasal muy similar a los adultos normales (0.612 cm/min). En un recién nacido afecto de Síndrome de Kartagener se demuestra un estasis mucoso y una ausencia incompleta en los brazos de dineína de los cilios.

Los pacientes sometidos a laringectomía total muestran un alargamiento del tiempo de transporte (tiempo medio 13.1 min.) y una mayor proporción de aclaradores lentos. No existe correlación significativa entre velocidad de transporte mucociliar nasal y tiempo transcurrido tras la laringectomía.

Una solución de pH 6.8 (ácido respecto al nasal) produce un entorpecimiento estadísticamente significativo del aclaramiento, mientras que una solución de pH 8 (básico respecto al nasal) no altera el transporte.

La lidocaína al 1% aplicada tópicamente no altera el tránsito mucoso nasal. La tetracaína a la misma concentración produce un entorpecimiento estadísticamente significativo.

El vasoconstrictor nasal oximetazolina provoca un entorpecimiento progresivo del tránsito que se hace estadísticamente significativo a los 15 minutos de su aplicación. Pero a los 30 minutos tras su aplicación el efecto es totalmente reversible.

