

## Uso de colorante intranasal para la medición del tiempo de aclaramiento mucociliar nasal: técnica novedosa con fluoresceína

Luis Fernando Macías Valle,<sup>1</sup> Mario Canales Medina,<sup>2</sup> Gabriel Mauricio Morales Cadena<sup>3</sup>

### Resumen

#### ANTECEDENTES

La medición del tiempo de aclaramiento mucociliar con la prueba de sacarina ha sido el estándar clínico en modelos experimentales en los que se sospecha alteración del mismo. A pesar de todas sus ventajas, esta prueba depende de la cooperación del paciente y de la integridad del sistema del gusto, además de que añade elementos subjetivos a la exploración.

#### OBJETIVO

Determinar la viabilidad del uso de colorantes intranasales y describir una técnica novedosa de medición con fluoresceína tópica.

#### PARTICIPANTES Y MÉTODO

Estudio transversal y experimental de tipo analítico en el que se reunieron 15 voluntarios sanos, a quienes se realizó prueba de sacarina y medición de aclaramiento mucociliar con aplicación de fluoresceína sódica estéril en concentración al 10%, previa explicación del procedimiento y obtención del consentimiento verbal y escrito.

#### RESULTADOS

Los tiempos registrados con la sacarina y la fluoresceína fueron muy semejantes ( $p = 0.88$ ). Los resultados con sacarina en esta muestra de individuos fueron consistentes con los descritos en la bibliografía.

#### CONCLUSIONES

Hasta donde los autores tenemos conocimiento, no existen reportes que comparen la medición del aclaramiento mucociliar nasal con colorante versus el estándar clínico. Usar un elemento visible por explorador, sin duda, añade objetividad a la prueba. La fluoresceína tiene la ventaja de que está disponible en forma comercial a una dilución apropiada para utilizarse en la medición.

### Abstract

#### BACKGROUND

Measurement of nasal mucociliary clearance time with saccharine test is the gold standard for experimental models. Despite all the benefits of such test, it depends on the cooperation from the individual being tested, and rests as well on subjective elements during exploration.

#### OBJECTIVE

To determine the feasibility of use of intranasal colorant for the evaluation of nasal mucociliary clearance, and to describe a novel technique using topical fluorescein.

#### PARTICIPANTS AND METHOD

An experimental analytic transversal study in which 15 healthy individuals were tested for both Anderson's saccharine test and the measurement of mucociliary clearance time with the application of sterile sodium fluorescein and visualizing the transport towards the oropharynx with endoscopes.

#### RESULTS

The clearance time recorded for both test were similar ( $p = 0.88$ ). The results of the saccharine test in our study group were similar to those already published.

#### CONCLUSIONS

As far as the authors are aware, there are not studies published that compare the use of nasal colorant versus the clinical standard for nasal mucociliary clearance time. Using a visual element during the test adds objectivity and is of particular use for patients with gustatory disturbances.

#### Palabras clave:

aclaramiento mucociliar nasal,  
colorante intranasal, fluoresceína.

#### Key words:

nasal mucociliary clearance, intranasal  
colorant, fluorescein.

## Introducción

El aclaramiento mucociliar es un mecanismo fundamental para la protección de la vía aérea, y puede estar afectado en trastornos genéticamente determinados y adquiridos, estos últimos son los más frecuentes. El aclaramiento mucociliar depende de las características del moco y de la integridad estructural y funcional de los cilios, por tanto, para analizarlo suelen realizarse, por un lado, estudios funcionales para medir la velocidad con que el moco es transportado a través de la superficie del epitelio respiratorio y, por otro lado, estudios histológicos para observar las características del epitelio o el moco sobre la superficie de éste.

El mejor mecanismo de defensa local de la mucosa nasal es el transporte mucociliar, en el que los cilios, el moco y el transporte de agua y iones contribuyen conjuntamente a su correcto funcionamiento. La superficie de la mucosa nasal está recubierta por una película líquida de 10 micras de espesor, el moco, en el que batan de forma constante y sincrónica los cilios de las células ciliadas. Ambos, moco y cilios, conforman los dos componentes básicos de este mecanismo de defensa de las vías aéreas: el sistema mucociliar. Este sistema es el más primitivo y esencial de los mecanismos de defensa de las vías respiratorias.

En la década de 1970, Andersen describió la prueba de la sacarina para la medición del flujo mucociliar nasal. En esa prueba se aplica una partícula de sacarina sobre la cabeza del cornete inferior, se pide al individuo que degluta cada 60 segundos, y se mide el tiempo transcurrido entre la aplicación del endulzante y la percepción del sabor dulce. Se considera patológico un tiempo de tránsito mayor a 30 minutos; sin embargo, existen publicaciones recientes con cambios dependientes de la población estudiada, y se toman 15 minutos como punto de corte entre normalidad y anormalidad.

Posteriormente, se describieron algunas modificaciones que hicieron a la prueba diversos autores, pero el principio

sigue siendo el mismo. Se ha adoptado como el instrumento de medición convencional para calcular el flujo mucociliar con fines clínicos y de investigación, debido a que correlaciona de manera excelente con el método de trazadores radioactivos, pero, a diferencia de estos últimos, la prueba de la sacarina es práctica, barata e inofensiva.

Se ha demostrado que la actividad ciliar de un mismo individuo es igual en los distintos puntos de las vías respiratorias (a menos que exista alguna anomalía específica en un sitio específico), por tanto, se ha aceptado por convención que sea la nariz el sitio en donde se mida la velocidad de ese flujo, entre otros motivos, por ser un área de fácil acceso.

A pesar de todas sus ventajas, la prueba de la sacarina añade elementos subjetivos a la exploración, ya que depende de la cooperación del paciente, de que el individuo explorado degluta en forma constante y de la integridad del sistema del gusto. El método ideal debería poder aplicarse a todos los pacientes, incluidos los disgústicos o no cooperadores; entre estos últimos destacan los pacientes pediátricos.

## Objetivo

Evaluar la efectividad de los colorantes intranasales para medir la velocidad de aclaramiento mucociliar nasal en comparación con el estándar clínico que es la prueba de la sacarina.

## Participantes y método

Estudio transversal y experimental de tipo analítico efectuado con 15 voluntarios sanos a quienes se les realizó prueba de la sacarina y medición con fluoresceína sódica estéril en concentración al 10%, previa explicación del procedimiento y obtención del consentimiento verbal y escrito. El estudio fue comentado y aprobado por el comité de ética del Hospital Español de México.

Se incluyeron en el estudio individuos sanos de 18 a 65 años de edad que dieran su consentimiento verbal y escrito.

<sup>1</sup> Residente de cuarto año, Hospital Español de México. Alumno del curso de posgrado en otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

<sup>2</sup> Otorrinolaringólogo pediatra, Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez.

<sup>3</sup> Médico adscrito al servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Español de México. Profesor titular del curso de posgrado, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

**Correspondencia:** Dr. Luis Fernando Macías Valle. Av. Ejército Nacional 613, colonia Granada, CP 11520, México, DF. Correo electrónico: docmacias@gmail.com

Recibido: agosto, 2012. Aceptado: octubre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Macías-Valle LF, Canales-Medina M, Morales-Cadena GM. Uso de colorante intranasal para la medición del tiempo de aclaramiento mucociliar nasal: técnica novedosa con fluoresceína. *An Orl Mex* 2013;58:67-72.

Se excluyeron los pacientes con anomalías anatómicas o cualquier otro tipo de enfermedad sinusal que pudiese interferir con los resultados del estudio.

A los 15 voluntarios se les calculó el aclaramiento mucociliar con la prueba de sacarina, que se efectuó de la manera descrita originalmente por Andersen (Figura 1).



**Figura 1.** Visión endoscópica de 0° de la aplicación de sacarina en la cabeza del cornete inferior.

Posteriormente, se les aplicó sobre la cabeza del cornete inferior fluoresceína sódica estéril al 10% en su forma comercial. Mediante endoscopio de 0° se visualizó la orofaringe y se midió el tiempo que tardó el colorante en ser detectable con endoscopio (Figura 2).



**Figura 2.** Visión endoscópica de 0° de la aplicación de la fluoresceína tóxica sobre el cornete inferior derecho.

Después de registrar los tiempos de tránsito con sacarina y fluoresceína, se utilizó un segundo colorante artificial, el azul de metileno, pero el primer individuo que lo recibió experimentó irritación en la cabeza del cornete que le provocó sangrado, por este motivo se intentó diluir el colorante con agua bidestilada a una concentración de 1:100, pero resultó poco práctico, por lo que se eliminó del estudio.

Se obtuvieron promedios de tiempo para cada prueba entre los voluntarios y se compararon los resultados con los descritos en la bibliografía. También se comparó el tiempo de tránsito de cada prueba de cada individuo y se registraron las variaciones en tiempo de tránsito con cada método. Se hizo el análisis estadístico buscando las medidas de tendencia central y de dispersión, y se compararon las diferencias entre los grupos mediante la prueba *t* de Student, tomando como diferencias estadísticamente significativas aquellas con *p* de  $\alpha$  menor a 0.05.



**Figura 3.** Visión endoscópica de 0° de tinción de fluoresceína en la orofaringe.

## Resultados

Se incluyeron 15 pacientes consecutivos que cumplieron con los requisitos para el estudio y aceptaron participar. En el Cuadro 1 se enlistan los datos demográficos del grupo.

Los resultados con sacarina en esta muestra de individuos fueron consistentes con los descritos en la bibliografía, aunque en todos los casos el tiempo registrado fue mucho menor a los 30 minutos considerados límite normal; el mayor tiempo de aclaramiento fue de 10 minutos con 17 segundos (Cuadro 2).

Los tiempos registrados al usar sacarina y fluoresceína fueron muy semejantes. Se obtuvieron medidas de dispersión y diferencias de los grupos con prueba *t* de Student. De

**Cuadro 1.** Características demográficas del grupo de estudio

|                       |             |
|-----------------------|-------------|
| Promedio de edad      | 44.3 años   |
| Límites               | 19-56 años  |
| Distribución por sexo | H 44%:M 56% |

**Cuadro 2.** Comparación del tiempo de aclaramiento mucociliar con método de sacarina según Andersen, contra el uso de fluoresceína

|    | Tiempo con sacarina | Tiempo con fluoresceína |
|----|---------------------|-------------------------|
| 1  | 8 min 30 s          | 8 min 20 s              |
| 2  | 7 min 45 s          | 7 min 30 s              |
| 3  | 8 min 15 s          | 8 min 10 s              |
| 4  | 7 min 33 s          | 7 min 50 s              |
| 5  | 10 min 17 s         | 9 min 50 s              |
| 6  | 9 min 20 s          | 9 min                   |
| 7  | 7 min 27 s          | 7 min 46 s              |
| 8  | 7 min 33 s          | 7 min 50 s              |
| 9  | 6 min 45 s          | 7 min 10 s              |
| 10 | 8 min 12 s          | 8 min                   |
| 11 | 6 min 21 s          | 7 min 10 s              |
| 12 | 8 min 44 s          | 8 min 30 s              |
| 13 | 7 min 19 s          | 7 min                   |
| 14 | 8 min 31 s          | 8 min 25 s              |
| 15 | 10 min 12 s         | 9 min 45 s              |

acuerdo con esta prueba, no existió diferencia estadística entre ambos grupos, lo que indica que el colorante con fluoresceína es comparable con la sacarina para medir el aclaramiento de tiempo mucociliar (Cuadro 3).

El resultado fue una *p* de alfa de 0.88 (*p* = 0.88), por lo que se concluyó que no hubo variación entre el uso de sacarina y el de fluoresceína en la medición del flujo mucociliar nasal.

Las medidas de tendencia central y dispersión se utilizaron para homogeneizar la muestra de estudio y sus respectivos autocontroles; no se encontraron en ellas alteraciones que afectaran el resultado estadístico obtenido previamente.

**Cuadro 3.** Tiempos promedio de aclaramiento mucociliar con ambos métodos y límites con intervalos de confianza al 95%

|                     | Tiempo promedio | Límites (IC 95%)                       |
|---------------------|-----------------|--|
| Prueba de sacarina  | 8.16 minutos    | 6'21" y 10'17"<br>(IC 95% 7.54'-8.78') |
| Uso de fluoresceína | 7.51 minutos    | 7'00" y 9'50"<br>(IC 95% 7.63'-8.59')  |

## Discusión

Existen diversos determinantes que pueden alterar el funcionamiento mucociliar nasal. La temperatura es un factor importante. Está comprobado que la frecuencia del batido ciliar disminuye por debajo de 18° y que se paraliza a los 10°; por el contrario, aumenta por encima de 23° para alcanzar su nivel máximo entre 36 y 40°. Las temperaturas más elevadas reducen la viabilidad de los cilios e inducen alteraciones del epitelio nasal.

El estudio del aclaramiento mucociliar permite establecer la sospecha diagnóstica de algunas enfermedades, valorar las consecuencias de determinadas afecciones y analizar la repercusión de algunos tratamientos. En la discinesia ciliar primaria el diagnóstico temprano que permite iniciar cuanto antes las medidas terapéuticas apropiadas ha demostrado frenar progresivamente la enfermedad.

Se ha comprobado que las pruebas en las que se utiliza sacarina o sustancias similares (aspartamo) tienen valor científico y son fáciles de realizar, no causan molestias al sujeto ni necesitan un equipamiento sofisticado. Aunque dependen de un factor subjetivo, dan una medida muy bien definida de la velocidad de aclaramiento mucociliar, ya que los sujetos describen con claridad la percepción del sabor dulce. Se han publicado resultados muy dispares relativos al aclaramiento mucociliar, con mediciones del tiempo de transporte de distintas sustancias, velocidad de transporte y frecuencia de batido ciliar. Esta variabilidad en los resultados podría explicarse por la diversidad de métodos utilizados para estudiar este proceso. Los más sensibles y específicos pueden ser los más complejos y menos accesibles. Por el contrario, los métodos fáciles de realizar podrían no ser lo bastante sensibles o específicos. El método utilizado en este trabajo, la prueba de la sacarina, lo introdujeron Andersen y colaboradores en 1974, y desde entonces se ha aplicado en múltiples trabajos para la evaluación del aclaramiento mucociliar. La correlación entre el aclaramiento mucociliar nasal y el traqueobronquial ha quedado bien establecida en distintas investigaciones, lo que da valor al estudio del transporte mucociliar nasal en el análisis global de la función mucociliar, sin necesidad de utilizar métodos invasivos. Hay quien critica el uso de las partículas de sacarina en la medición del transporte mucoso con el argumento de que la solubilidad de la partícula en las secreciones condiciona que no sea un fiel reflejo del transporte de otras partículas de naturaleza inerte depositadas en las vías respiratorias. Estos autores proponen el uso de polvo de carbón vegetal.

El trabajo actual puede mostrar un sesgo de selección, ya que incluyó voluntarios no elegidos de manera aleatoria. No obstante, al tratarse de una población sana cuya salud se comprobó antes del estudio, y que posteriormente se filtró por los criterios de exclusión, cabe pensar que representa fiel-



mente a la población de referencia pretendida, sin que se vea afectada la validez externa. A la validez interna del estudio contribuyó el hecho de que una misma persona realizara e interpretara todas las pruebas.

Hasta donde los autores tenemos conocimiento, no existen reportes que comparen la medición de aclaramiento mucociliar con colorantes *versus* el estándar clínico, y tampoco está estandarizado el uso de los primeros.

Utilizar un elemento visible por explorador, sin duda, añade objetividad a la prueba. Con endoscopios es posible determinar el momento exacto en que las partículas llegan a la orofaringe, a diferencia de la prueba de sacarina, en la que no puede establecerse ese momento con tanta exactitud, ya que el arribo registrado de las partículas está influido por la frecuencia con la que el individuo explorado deglute, por la atención que presta a la percepción del sabor y el tiempo que tarda en manifestar verbalmente que ha percibido el sabor dulce. Hay otros colorantes potencialmente utilizables; sin embargo, existe el riesgo de que sean irritantes para la mucosa nasal (tal como se observó), o de que se disuelvan en el moco, al grado de que disminuya su visibilidad, por lo que todo nuevo colorante deberá utilizarse primero experimentalmente.

La fluoresceína tiene la ventaja de que está disponible en forma comercial a una dilución apropiada para medir la velocidad de aclaramiento mucociliar nasal. El uso de colorantes diferentes a la fluoresceína probablemente no añadiría ninguna ventaja a la prueba, y por ahora no se conoce su efectividad ni sus posibles efectos adversos.

## Comentario y conclusiones

El tiempo de aclaramiento mucociliar es un método clínico utilizado ampliamente en estudios de función sinonasal, particularmente en casos en los que se supone como factor principal en la fisiopatología de la misma. Ejemplos importantes son la rinosinitis crónica, enfermedades sinonasales relacionadas con el reflujo gastroesofágico y padecimientos de origen genético, como la fibrosis quística.

La utilidad de este tipo de colorante radica en la facilidad de uso y la eliminación de factores subjetivos de la prueba de sacarina, que implican cooperación por parte del paciente, un entendimiento claro de las instrucciones dadas por el examinador y la integridad del sistema del gusto para la discriminación del sabor dulce al momento del transporte de la partícula de sacarina desde la cabeza del cornete inferior hacia la orofaringe y el estímulo de las papilas gustativas receptoras.

No se pretende utilizar este método de evaluación como una herramienta diagnóstica, ya que de ninguna forma revela la causa o posible origen de un retraso o alargamiento en el tiempo de transporte o función mucociliar nasal; sin embargo, puede usarse de manera rutinaria, incluso en el consultorio o

clínica externa, como una herramienta para el análisis objetivo de dicha función.

La aplicación de los colorantes en la medición del flujo mucociliar nasal se basa en su inocuidad y facilidad de uso, ya que elimina los riesgos potenciales del patrón de referencia para esta medición, que son los radiotrazadores en los que se expone al explorador y al paciente a radiaciones, sin mencionar el costo que implican.

Otra población en la que puede ser de utilidad es en los sujetos que no pueden detectar el sabor dulce en la orofaringe, como los pacientes pediátricos o con algún déficit neurológico, o si padecen disgeusia, como los fumadores, personas con alteraciones neurológicas o reflujo gastroesofágico, sujetos en quienes sea imposible depender de la discriminación adecuada del sabor dulce en la orofaringe, o si la medición es incorrecta o imprecisa debido a estos factores.

## Bibliografía

1. Corbo GM, Foresi A, Bonfito P, Mugnano A, et al. Measurement of nasal mucociliary clearance. *Arch Dis Child* 1989;64:546-550.
2. Borin A, Abib E Jr, Araujo CI, Martínez LL, Rodríguez H. Standardizing selection criteria in nasal medication studies. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75:872-878.
3. Jorissen M. Correlations among mucociliary transport, ciliary function and ciliary structure. *Am J Rhinol* 1998;12:53-58.
4. Jorissen M, Willems T, De Boeck K. Diagnostic evaluation of mucociliary transport: from symptoms to coordinated ciliary activity after ciliogenesis in culture. *Am J Rhinol* 2000;14:345-352.
5. Mladina R, Gjuric M. The saccharin test in comparison with cytologic findings in assessing nasal mucosa function. *HNO* 1990;38:102-104.
6. Andersen I, Proctor DF. Measurement of nasal mucociliary clearance. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;64(Suppl 27):37-40.
7. Stanley P, MacWilliam L, Greenstone M, Mackay I, Cole P. Efficacy of a saccharin test for screening to detect abnormal mucociliary clearance. *Br J Dis Chest* 1984;78:62-65.
8. Kleinschmidt E, Witt G. Evaluation of nasal mucociliary clearance with a modified saccharin test. *Laryngorhinootologie* 1995;74:286-288.
9. Brondee L, Sönstabö R, Clement P, van Ryckeghem W, van der Broek M. Value of the Tc99m particle test and the saccharin test in mucociliary examinations. *Rhinology* 1983;21:135-142.
10. Coromina J, Sauret J. Nasal mucociliary clearance in patients with nasal polyposis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1990;52:311-315.
11. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical

- investigation of 225 patients using ambulatory 24 hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101(Suppl 53):1-78.
12. Del Gaudio JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005;115:946-957.
  13. Hanna BC, Wormald PJ. Gastroesophageal reflux and chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20:15-18.
  14. Hellin-Meseguer D, Merino-Gálvez E. Nasal mucociliary transport in normal subjects. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1994;21:503-519.