

Cambios histológicos de la mucosa nasal en habitantes de la Ciudad de México en comparación con quienes no habitan en áreas metropolitanas

Daniel Bross Soriano,* Rigoberto Astorga del Toro,* José R Arrieta Gómez,* Sara Parraaguirre Martínez,** Ángel G González Valero,* René E Guzmán Urrutia,* José Schimelmitz Idi*

RESUMEN

Objetivo: Determinar cuáles son los cambios histopatológicos en la mucosa nasal de las personas que viven dentro del área metropolitana del Distrito Federal y que, por ende, están más expuestos a contaminantes ambientales inhalados, en comparación con un grupo control de sujetos que no habitan en áreas metropolitanas ni conurbadas. **Material y métodos:** Ciento veinte pacientes fueron incluidos en el estudio. Se integraron dos grupos: los que habitaban en el área metropolitana del D.F. (casos, n = 88) y sujetos que habitaban fuera de ella (controles, n = 32) que aceptaran por escrito participar en el estudio y que acudieran sin patología nasosinusal. **Diseño:** Prospectivo, comparativo, ciego, observacional y transversal. **Parámetros de medición:** Se revisó la morfología histológica en biopsias del epitelio proveniente del cornete inferior y si se podían relacionar los cambios metaplásicos con la exposición crónica a niveles elevados de contaminación atmosférica. **Resultados:** No se logró establecer una diferencia estadísticamente significativa que demostrara una clara correlación entre la exposición a contaminantes atmosféricos y la presencia de cambios metaplásicos en la mucosa nasal. **Conclusiones:** No es posible aseverar de manera estadísticamente significativa que la exposición a contaminantes inhalados por vivir en el área metropolitana de la Ciudad de México produce cambios histopatológicos en la mucosa nasal.

Palabras clave: Metaplasia nasal, contaminación atmosférica, urbanos vs suburbanos.

ABSTRACT

Objective: To find there is a relationship between changes in the hystopathology of the nasal mucosa in the inhabitants of Mexico City that are exposed to polluted air and compare those changes with the ones that can be find in the nasal mucosa of inhabitants of non metropolitan cities of the Mexican Republic. **Design:** Prospective, comparative, blind observational and transversal. **Methods:** We included the first 120 patients that accepted in a written manner to participate in the study without any pathology of the nose and the paranasal sinuses. Then we divided the study in two groups: those living in the metropolitan area of Mexico City (n = 88) and those who live elsewhere (n = 32). We revised the pathologic study of the biopsy of the nasal mucosa from the inferior turbinate, and then try to correlate with the exposition to pollutants. **Results:** We did not find statistical differences in the presence of epidermoid metaplasia of the nasal mucosa from those patients exposed to pollution and those who were not. **Conclusions:** It is not possible to conclude scientifically that the exposition to pollution in the inhabitants of Mexico City produces hystopathological changes in the nasal mucosa.

Key words: Nasal metaplasia, pollution, urban vs suburban.

ANTECEDENTES

El aire inspirado está compuesto de una mezcla de gases y materia particulada suspendida. Entre los gases principales se encuentran nitrógeno, oxígeno, dióxido de carbono, agua, dióxido de sulfuro, ozono, óxidos de nitrógeno y formaldehído. Las partículas suspendidas más importantes provienen del

* División de Otorrinolaringología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" (HG-MGG).

** Departamento de Anatomía Patológica del HG-MGG.

Recibido para publicación: 26/09/00. Aceptado para publicación: 27/02/01.

Dirección para correspondencia: Dr. Daniel Bross Soriano
Alejandro Dumas 39-PB, Polanco 11560 México D.F.
Fax 5282-45-65, E mail: dbross@glw.com.mx

humo de cigarrillo, combustión de automóviles y fuentes industriales, silicatos, carbón, lana y metales, fibras de algodón, asbesto, polen, esporas de hongos, ácaros de polvo casero y caspa animal; dentro de los agentes biológicos se encuentran virus, bacterias, levaduras y hongos.

Se han reportado diferentes alteraciones histológicas en la mucosa respiratoria relacionadas con la exposición a diferentes contaminantes. El dióxido de sulfuro produce alteraciones estructurales como edema intracelular y mitocondrial, incremento de los espacios intercelulares y extrusiones ciliares citoplasmáticas, así como alteraciones en el mecanismo mucociliar.¹

Las partículas de diesel han sido implicadas en incidencia aumentada de enfermedades alérgicas; en el estudio de la mucosa se ha observado un aumento en la fracción de inmunoglobulinas E y otras proteínas,^{2,3} así como alteraciones en la respuesta inflamatoria provocada por polvo y ácaros.⁴

La exposición a formaldehído induce asimismo un estado de sensibilización caracterizado por una respuesta inmunológica mediada por la inmunoglobulina E.⁵

Las alteraciones también han sido observadas frente a exposición a tabaco, principalmente alteraciones ciliares y del transporte mucociliar,⁶ lo mismo que en la exposición a humo industrial y esmog,⁷ así como en exposición al amonio,⁸ aumentando la cantidad de neutrófilos y proteínas en lavados nasales. Los cambios estructurales de la mucosa nasal expuesta a oximetazolina y cloruro de benzalconio mostraron alteraciones ciliares, inclusive con pérdida ciliar, epitelio adelgazado con pérdida de continuidad epitelial.⁹

Se han reportado diferentes alteraciones de acuerdo a la exposición de contaminantes ambientales y se ha destacado su posible relación con procesos de rinosinusitis.¹⁰⁻¹⁴

La nariz actúa como la primera línea de defensa respiratoria; limpia y acondiciona los 10,000-20,000 litros de aire que cada individuo respira en un día. Actúa como un filtro extremadamente efectivo, ya que pocas partículas mayores de 10 micras son capaces de penetrar más allá de la nariz durante una respiración en reposo.

La mucosa nasal es el tejido corporal más comúnmente infectado con cerca de 200 virus causales de rinitis infecciosa. A diferencia de la piel, que tiene una capa protectora contra el medio ambiente, el epitelio nasal está directamente expuesto a un ambiente hostil del aire inspirado. La disruptión

del aclaramiento mucociliar expone al epitelio a mayor daño e infección.

Las respuestas nasales a la irritación son mediadas principalmente por fibras del trigémino (fibras tipo C) y mediadores inflamatorios liberados. La irritación de los nervios trigeminales sensoriales a la mucosa nasal causan reflejos nasales como el estornudo, pero esos nervios tienen también una función eferente. La estimulación antidiáfrica de los nervios trigeminales causan vasodilatación y un incremento en la permeabilidad debido a la liberación de neuropéptidos, tales como sustancia P, proteína relacionada al gen de calcitonina y neurocincinas A y B. Esta familia de péptidos comparte una secuencia terminal de aminoácidos que son referidos colectivamente como takicininas. La irritación de las terminales nerviosas debida a estimulación mecánica o química o a daño celular o formación de bradicininas causan reflejo axonal y liberación de takicininas alrededor de vasos sanguíneos y glándulas. Las takicininas tienen actividad vasodilatadora e incrementan la permeabilidad vascular. Esas acciones dan lugar a transudación de proteínas plasmáticas hacia la superficie de la mucosa nasal. Entonces, la irritación no específica de sustancias inspiradas como los contaminantes causan una rinitis de bajo grado debido a estimulación de los nervios sensoriales e inflamación neurogénica. La inflamación neurogénica puede establecer una condición crónica de hiperreactividad, ya que los neuropéptidos liberados, liberan histamina de las células cebadas y eosinófilos presentes en la mucosa nasal.^{15,16}

Se han observado alteraciones ciliares y del transporte mucociliar⁶ en caso de exposición a humo industrial, esmog⁷ y amonio.⁸ En la exposición a oximetazolina y cloruro de benzalconio se observan cambios estructurales caracterizados por alteraciones ciliares, adelgazamiento epitelial y, en casos graves, pérdida ciliar y de la continuidad epitelial.⁹ Los estudios sobre efectos de contaminación ambiental en tracto respiratorio también han mostrado evidencia histológica de diversas alteraciones, como metaplasia escamosa, hiperplasia pseudoepitelomatosa, keratinización y displasia.¹⁰

Se ha observado respuesta inflamatoria evidenciada por expresión de PMN-CD11b, marcador de superficie de polimorfonucleares,²⁰ alteraciones en las bandas del ADN del epitelio respiratorio expuesto a contaminación ambiental urbana en la Ciudad de México²¹ Los resultados observados en algunos estudios realizados en la Ciudad de México nos permitieron tomar referencias para cálculo de la muestra y de los hallazgos histopatológicos esperados.^{10,22}

Sobre esa base nos planteamos la siguiente pregunta: ¿Existen alteraciones histopatológicas en la mucosa nasal en las personas expuestas a contaminantes ambientales al vivir en el área conurbada del Distrito Federal en comparación con los que habitan fuera de áreas metropolitanas?

Al parecer cada vez se evidencia más la magnitud creciente del efecto de la contaminación sobre la salud de los individuos expuestos; o por lo menos es una noción que se comenta en los medios de comunicación, pero sin evidencia científica sólida. Entre las estructuras más afectadas y con manifestaciones más aparentes se encuentran las del tracto aérorrespiratorio superior; por ello, con el objeto de establecer medidas profilácticas y terapéuticas específicas, es necesario reconocer las alteraciones moleculares y celulares que ocurren en poblaciones afectadas por un alto nivel de contaminantes como sucede en la Ciudad de México.

Los niveles de contaminación establecidos en la Ciudad de México considerados no óptimos para la calidad del aire (menos de 100 IMECAS) fueron solamente 100 días durante el año de 1998.

El objetivo de este estudio fue determinar si la exposición a contaminantes ambientales produce cambios histológicos de la mucosa nasal en pacientes que habitan el Distrito Federal en comparación con sujetos que habitan en otras zonas.

Si los contaminantes ambientales (gases y partículas suspendidas) producen cambios celulares en las mucosas, y en la Ciudad de México existen niveles altos de contaminación ambiental, entonces se debería esperar que las mucosas nasales de las personas expuestas a estos contaminantes en la Ciudad de México muestren cambios histopatológicos que no se presentan en sujetos que no habitan en áreas metropolitanas.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue prospectivo, comparativo, ciego, observacional y transversal. El universo de estudio consistió en pacientes que acudieron a la consulta de la División de Otorrinolaringología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", los cuales hubieran habitado por lo menos durante cinco años en la misma región.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se realizó un estudio a semejanza de casos y controles en los individuos que acudieron al hospital, a los cuales se les aplicó los criterios de inclusión y exclusión para poder formar dos grupos: uno correspondiente a pa-

cientes del Distrito Federal (casos, expuestos) y otro de pacientes foráneos (controles, no expuestos). La forma de asignación de casos al estudio fue aleatoria, divididos en aquellos de la zona metropolitana por delegaciones y aquellos fuera de la zona metropolitana o cualquier otro estado de la República Mexicana, obteniendo un tamaño de muestra de 32 pacientes en cada grupo.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes (hombres o mujeres) con edad entre 20 y 30 años que acudieron a la consulta de otorrinolaringología del hospital por una causa diferente a enfermedad nasosinusal. Fueron excluidos del estudio pacientes con enfermedad nasosinusal conocida, infecciosa o neoplásica, sujetos que usaban cualquier tipo de medicamento vía nasal tópica, así como los individuos cuya condición médica fuera contraindicación para la realización de biopsia de mucosa nasal.

Los parámetros de medición fueron los cambios histopatológicos en las biopsias de la mucosa nasal de la cabeza del cornete inferior. Las muestras histológicas fueron analizadas con tinción de hematoxilina y eosina para evaluar cambios en epitelio, principalmente metaplasia, presencia o ausencia de células linfocíticas (polimorfonucleares y células plasmáticas) y, en los casos en los que el material fuera suficiente, se caracterizaría las subpoblaciones de células B y T, así como el número de glándulas mucosas presentes en la muestra.

Para la validación de datos, el análisis de los resultados fue elaborado a semejanza de un estudio de casos y controles; y para medir la fuerza de asociación entre un factor de riesgo estudiado y la presencia de una enfermedad, se utilizó el cálculo de la razón de momios, también conocido como Odds Ratio, siendo necesario un mínimo de 30 pacientes en cada grupo estudiado para validar la prueba.

RESULTADOS

Se obtuvieron 120 biopsias de mucosa nasal, las cuales fueron revisadas y reportadas de manera ciega por el Departamento de Anatomía Patológica. Los parámetros histológicos estudiados fueron los siguientes: A) Apariencia e integridad del epitelio en general, así como presencia de células basales. B) Cambios morfológicos del epitelio, en particular la presencia de metaplasia; cuando existió metaplasia escamosa para su análisis, se dividió el área de epitelio en tercios y a cada tercio del área afectada total se asignó una cruz (dos cruces significó afección de dos tercios del epitelio total). C)

Presencia y cantidad de células inflamatorias (linfocitos y células plasmáticas). La presencia de más de cinco células por campo 40x fue considerada como significativa para ser reportada. Con más de cinco células se asignó una cruz, cuando esta cantidad ocurrió en más de dos campos 40x (seco fuerte en aceite de inmersión) se calificó con dos cruces. D) Porcentaje de glándulas con relación al área total de tejido analizado.

De los 120 pacientes, 32 fueron de zonas geográficas diferentes al Distrito Federal (Guerrero, Estado de México, Veracruz, Puebla, Celaya, Cuernavaca, Toluca). En total, 42 (35%) casos presentaron metaplasia escamosa. El cuadro I muestra la relación de pacientes que presentaron esta lesión de acuerdo a la zona de procedencia.

Los cambios encontrados en el estroma incluyeron apariencia fibrovascular en el mismo, así como presencia de linfocitos y células plasmáticas. Solamente en 66 casos hubo presencia de glándulas mucosas con un rango de 25 a 80%. De los 20 casos en los que fue posible efectuar la prueba de inmunohistoquímica para diferenciar la subpoblación de linfocitos B y T, en 12 se encontraron linfocitos B y en 18 linfocitos T.

El riesgo de habitar en la zona metropolitana del Distrito Federal sobre el riesgo de presentar metaplasia escamosa en el epitelio nasal fue de (OR) 0.86 (por Odds Ratio). Esto significa que la relación entre la metaplasia y la exposición (habitantes del área metropolitana) no incrementa la probabilidad de asociación. La confiabilidad de esta asociación al 95% no fue clínicamente significativa.^{24,25}

Los resultados indican que no existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de metaplasia escamosa entre las personas que habitan en el Distrito Federal y las que viven en áreas foráneas no metropolitanas incluidas en este estudio.

Cuadro I. Número total de pacientes, relación de casos con metaplasia, comparando de acuerdo a la región en que habitan (área metropolitana del Distrito Federal y áreas no metropolitanas de los estados de la república).

	Pacientes		Metaplasia	
	n	%	n	%
Total de casos	120	100.0	42	35.0
No metropolitana	32	26.6	12	37.5
Área metropolitana	88	73.3	30	34.0

DISCUSIÓN

En el estudio realizado por Viveros y Añorbe,²³ la cifra detectada de metaplasias fue de 59.8% y 66.6%, casi el doble de lo registrado en nuestra serie. El estudio de Calderón-Garcidueñas reportó 12% de metaplasia en su grupo de estancia de corta duración (30 días) en México y 55% en el grupo de larga duración (60 días); este intervalo de inclusión no coincide con el periodo de cinco años de residencia mínima en México considerado en nuestro estudio. Esos resultados muestran que la exposición induce cambios de metaplasia en los individuos. Se ha comprobado que se altera el aclaramiento mucociliar por contaminantes.

No hubo diferencia estadísticamente significativa que demostrara una clara correlación de la exposición y la no-exposición con la aparición de metaplasia escamosa en este estudio, por lo que debemos estudiar zonas diferentes del área metropolitana con medición de niveles de exposición a contaminantes, incluyendo a un mayor número de pacientes y así poder definir si los cambios de metaplasia son más comunes y tienen una asociación evidente en el área del Distrito Federal, y determinar si se puede relacionar con los cambios del patrón mucociliar que presentan los pacientes expuestos a contaminantes.

Con base en los resultados de este estudio, podemos concluir que no existe una relación directa entre la presencia de metaplasia escamosa de la mucosa nasal y el habitar por un mínimo de cinco años en el área metropolitana de la Ciudad de México.

BIBLIOGRAFÍA

- Richelmann H, Maurer J, Kienast K. Respiratory epithelium exposed to sulphur dioxide-functional and ultrastructural alterations. *Laryngoscope* 1995; 105: 295-299.
- Diaz S, Tsien C, Dotson AR. Enhanced nasal cytokine production in human beings after in vivo challenge with diesel exhaust particles. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (1): 114-123.
- Small P, Barret D. Evaluation of dust and dust mite nasal provocation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75 (6): 501-506.
- Hiltermann TJ, De Brujin CR. Effects of photochemical air pollution and allergen exposure on upper respiratory tract inflammation in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1977; 156 (6): 1765-1772.
- Wantke F, Demmer CM, Tappler P. Exposures to gaseous formaldehyde induces IgE-mediated sensation to formaldehyde in school children. *Clin Exp Allergy* 1996; 26 (3): 276-280.
- Bascom R, Kesavant J, Fitzgerald TK. Sidestream tobacco smoke exposure acutely alters human nasal mucociliary clearance. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (11): 1026-1030.

7. Gehrckens R. Does summer smog damage the nasal mucosa and contribute to bacterial rhinitis? *HNO* 1995; 43 (4): 257-260.
8. Urbain B, Gustin P, Provost JF. Quantitative assessment of arterial ammonia toxicity to the nasal mucosa by use of the nasal lavage method in pigs. *Am J Vet Res* 1994; 55 (9): 1335-1340.
9. Berg OH, Lie K, Steinsvag SK. The effect of decongestive nosedrops on human respiratory mucosa in vitro. *Laryngoscope* 1994; 1153-1158.
10. Meza-Morales A, Arreguin-Osuna L, Navarrete F. Morphological features of the nasal mucosa in healthy children exposed to different concentrations of atmospheric pollution. *Rev Alerg Mex* 1988; 45 (1): 22-26.
11. Walinder R, Norback D. Nasal congestion in relation to low air exchange rate in schools. Evaluation by acoustic rhinomanometry. *Acta Otolaryngol Stockh.* 1977; 117 (5): 724-727.
12. Trevino RJ. Air pollution and its effects on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 114 (2): 239-241.
13. Koltai PJ. Effects of air pollution on the upper respiratory tract of children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111 (1): 9-11.
14. Lemos M, Lichtenfels AJ, Amaro JE. Quantitative pathology of nasal passages in rats exposed to urban levels of air pollution. *Environ Res* 1994; 66 (1): 87-95.
15. Eccles R. Rhinitis as a mechanism of respiratory defense. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1995; 1: S2-7.
16. Anderson M, Graiff L, Svensson C. Mechanisms of nasal hyperactivity. *Eur Arch Otolaryngol* 1995; 252 (1): S22-26.
17. Philip G, Togias AG. Nonallergic rhinitis. *Eur Arch Otolaryngol* 1995; 252S: 27-32.
18. Brandtzaeg. Immunocompetent cells of the upper airway: functions in normal and diseased mucosa. *Eur Arch Otolaryngol* 1995; 252S: 8-21.
19. Thomas V, Mc Caffrey. Rhinologic diagnosis and treatment. Chap 8. New York: Thieme, 1997; 178.
20. Calderon-Garcidueñas L, Rodríguez-Alcaraz A, García R, Sánchez G y cols. Human nasal mucosal changes after exposure to urban pollution. Experimental pathology Section, Instituto Nacional de Pediatría, Mexico, city. *Environmental Health Perspect* 1994; 102 (12): 1074-1080.
21. Calderon-Garcidueñas L, Osnaya-Brizuela N y cols. DNA strand breaks in human nasal respiratory epithelium are induced upon exposure to urban pollution. *Environmental Health Perspect* 1996; 104 (2): 160-188.
22. Calderon-Garcidueñas L, Rodríguez-Alcaraz A y cols. Cell proliferation in nasal respiratory epithelium of people exposed to urban pollution. *Carcinogenesis* 1999; 20 (3): 383-389.
23. Luz María Viveros-Añorbe, José María Rivera-Cruz. Cambios histopatológicos en mucosa nasal de individuos expuestos a la contaminación ambiental en el Distrito Federal. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1999; 44 (3): 127-131.
24. Moreno Altamirano L, Cano Valle F, García Romero H. Epidemiología clínica. 2a ed. México: Mc Graw Hill. 1994; 281.
25. Behl Dawson-Saunders, Robert G. Trapp. *Basic and Clinical Biostatistics*. 2nd ed. USA: Lange Medical Book. 1990; 329.