

11236



Universidad Nacional Autónoma 24 de México 2ej

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
SECRETARIA DE MARINA
ARMADA DE MEXICO
DIRECCION GENERAL DE SANIDAD NAVAL
DIRECCION DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA
CENTRO MEDICO NAVAL
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
OTORRINOLARINGOLOGIA

**El Efecto de la Vitamina "A", Vitamina "E" y Beta
Caroteno en la Mucosa Nasal de los Habitantes
de la Ciudad de México.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Trabajo de Investigación Clínica

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
Especialista en Otorrinolaringología

P R E S E N T A

DR. HUGO LOPEZ LOPEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. LILIAN CALDERON GARCIDUEÑAS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAGINA
1.- INTRODUCCION	1
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
3.- ANTECEDENTES	2
4.- HIPOTESIS	10
5.- OBJETIVOS	10
6.- MATERIAL Y METODOS	11
7.- RESULTADOS	15
8.- DISCUSION	17
9.- REFERENCIAS	21

ii

1.- INTRODUCCION.

La Zona Metropolitana de la Ciudad de México, (ZMCM), es una de las áreas urbanas más contaminadas del mundo. El ozono, (O_3), ha aumentado considerablemente, con violaciones a las normas Mexicanas de calidad del aire, por arriba de 0.1 parte por millón (PPM), en 740, 959 y 1224 horas en los años de 1987, 1988 y 1989 respectivamente. En los primeros seis meses de 1990, se rebasó esta norma durante 511 horas. (1).

Los habitantes de la ZMCM, están expuestos al O_3 , el gas oxidante contaminante más importante, pero también a muchas otras sustancias tóxicas y carcinogénicas que existen en la atmósfera y en las partículas suspendidas. (dióxido de sulfuro, nitritos, aldehídos, metales pesados, - benzopirenos, benzofluorantenos). (1).

En una investigación efectuada en el Centro Médico Naval, con 76 pacientes a los cuales se les efectuó biopsia de la mucosa de cornete inferior, se encontraron los siguientes hallazgos: (2)

Los cambios histopatológicos en la mucosa nasal de los habitantes de la ZMCM, se presentan rápidamente, dentro de un lapso de dos meses de arribo a la ciudad. Los hallazgos histopatológicos incluyen: pérdida severa del epitelio mucociliado, sustitución por metaplasia cuboidal y es camosa, alteración de la microvasculatura y las membranas basales, infiltrado inflamatorio crónico de la submucosa, y el hallazgo más significativo, la presencia de lesiones

preneoplásicas: 17% de displasias leves en sujetos con menos de 30 días de residencia en la ZMCM, y el 78.2% de displasias leves y moderadas, en sujetos con más de dos meses de residencia.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-

Debido a que la exposición crónica a una atmósfera -- contaminada provoca cambios proliferativos y preneoplásicos, y ante la necesidad de proteger a las grandes masas de población expuestas a este ambiente, se pretende demostrar que algunas sustancias como vitamina "A", vitamina "E", y beta caroteno, podrían modificar éstos cambios.

Son capaces la vitamina "A", vitamina "E", y beta caroteno, de proteger la mucosa nasal de cambios proliferativos y preneoplásicos, provocados por la exposición crónica a niveles elevados de contaminación?

3.- ANTECEDENTES.-

A.- HISTOLOGIA DE LA CAVIDAD NASAL.

La piel de la nariz se continúa en las narinas hasta la primera porción de las cavidades nasales, que es el -- vestíbulo. Dentro del vestíbulo, a variable distancia del exterior, existe una transición abrupta del epitelio columnar ciliado, pseudoestratificado y mucosecretante. A veces este epitelio se modifica a estratificado de tipo - pavimentoso en unos pocos sitios donde el aire del exterior incide sobre una superficie expuesta como a los extremos de los cornetes inferiores.

En el epitelio respiratorio son frecuentes las células caliciformes. Una parte integrante de la mucosa es el manto continuo de moco aplicado en su superficie, que es propulsado por cilias pulsátiles.

La mucosa está separada de la submucosa por una lámina basal bien definida. La submucosa de las cavidades nasales es relativamente gruesa y contiene muchos conductos venosos grandes, en particular sobre los cornetes. La submucosa contiene glándulas mucíparas y serosas mixtas que desembocan directamente en la superficie.

DEFINICION DE LAS LESIONES PROLIFERATIVAS Y PRENEOPLASICAS EN LAS MUCOSAS.

Metaplasia.- La metaplasia es la conversión de un tipo celular bien diferenciado a otro igualmente diferenciado, lo más frecuente es la conversión de un epitelio secretor (epitelio respiratorio mucosecretor) en un epitelio escamoso. Es casi siempre una respuesta a un estímulo nocivo, persistente y constituye un mecanismo de adaptación.

Células columnares o cuboidales con producción de moco, asumen una forma más simple y ofrecen así protección en contra de la acción de químicos nocivos o de los efectos de la inflamación crónica.

Displasias.- Las células que normalmente constituyen un epitelio, exhiben una regularidad de sus núcleos, tamaño y forma; están ordenados regularmente con respecto a la membrana basal. Displasia se traduce como ruptura de ésta monotónica relativa; las células presentan variaciones en el ta-

maño y forma, los núcleos son irregulares e hiper cromáticos, y las células están alineadas irregularmente con respecto a la membrana basal.

Las displasias se observan más frecuentemente en áreas de metaplasia escamosa y de epitelio escamoso hiperplásico.

Como la metaplasia, la displasia refleja la persistencia de agentes nocivos y también es regresiva cuando cesa el factor causante (tabaquismo, cervicitis crónica, etc.). De importancia primordial, la displasia comparte varias características citológicas con el cáncer y la línea de división entre las dos puede ser tenue. (3).

B.- EL PAPEL DEL OZONO EN LAS LESIONES HISTOLOGICAS DE LA MUCOSA NASAL.

El ozono, el gas oxidante más importante en el smog fotoquímico de la ZMCM y en áreas urbanas contaminadas, tiene una toxicidad perfectamente documentada sobre el tracto respiratorio: La mayoría de los estudios en animales de experimentación se enfocan en los bronquiolos terminales (4,5), tráquea, (6), y la región centriacinar. (7,8).

La respuesta del epitelio nasal a la exposición al ozono, ha sido estudiada en macaco, (9), después de 6 días de exposición a 0.15 PPM durante 8 horas, éstos investigadores encontraron pérdida de cilios, necrosis de células ciliadas secretorias y un infiltrado inflamatorio predominantemente polimorfonuclear. Un estudio en humanos (10), expuestos a

0.4 PPM de ozono, por 4 horas, no demostró cambios significativos en el epitelio nasal debido a la brevedad de la exposición. En el epitelio traqueal de la rata (11), expuestas agudamente durante 3 días, y crónicamente durante 90 días, a 0.96 PPM de O_3 , los cambios fueron daño severo ciliar, necrosis de células y un elevado índice de timidina; en el grupo crónico además, se encontró disminución del taño de los cilios.

Las diferencias regionales histopatológicas, son obvias a lo largo del aparato respiratorio expuesto al O_3 , - sin embargo no hay duda sobre la severidad del daño.

Halliwell, (12), en una revisión de oxidantes y enfermedades humanas, hace énfasis en que el daño por el ozono es el resultado de la formación de radicales libres de oxígeno; éstos eventos son aditivos, y la manera como se llevan a cabo los procesos de reparación tisular determina - la extensión de las lesiones permanentes.

La reacción de los radicales libres de hidroxilo, con los ácidos nucleicos resulta en el rompimiento de cadenas de DNA, y estos mismos radicales libres producen aductos - de bases, como la 8-hidroxi-guanina que tiene un bien demostrado rol en carcinogénesis. Las mal preparadas cadenas de DNA, así como la formación de bases aductos participan en la fase de iniciación en el proceso de carcinogénesis, mientras que otros autores (13), apoyan un papel en la promoción.

La inducción del sistema enzimático de dismutasas superóxidas, (SOD), ha sido reportada en los pulmones de ratas expuestas al ozono. (14).

C.- RADICALES LIBRES DE OXIGENO.-

Los radicales libres de oxígeno, son compuestos altamente reactivos y tóxicos que contienen uno o más electrones no apareados. Un electrón no apareado puede estar asociado a casi cualquier átomo.

En 1954, Gershman y Gilbert (15), propusieron que la mayoría de los efectos dañinos de las concentraciones elevadas de oxígeno en organismos vivos, se puede atribuir a la formación de radicales libres.

Sin embargo ésta idea no se confirmó hasta 1968, con el descubrimiento de una enzima que es específica para remover catalíticamente un radical, la dismutasa superóxida.

Mc. Cord y Fridovich, (16), descubrieron que las células fagocíticas usan oxígeno y peróxido de hidrógeno para matar bacterias. La SOD, junto con enzimas que eliminan H_2O_2 y la peroxidasa de glutathione, son las defensas intracelulares antioxidantes mas importantes de los mamíferos.

PRECURSORES DE RADICALES LIBRES

O_2	ANION SUPEROXIDO.
HO	RADICAL HIDROXIDO.
ROO	RADICAL PEROXIDO.
$1O_2$	OXIGENO SINGLETE.
H_2O_2	PEROXIDO DE HIDROGENO.

En condiciones normales, el cuerpo forma radicales libres de oxígeno en la cadena respiratoria, con las prostaglandinas y en el proceso de fagocitosis.

Bajo condiciones fisiológicas, el organismo puede prevenir el daño producido por los radicales libres a través de sus mecanismos de protección, los cuales incluyen enzimas como las catalasas, SOD, y la peroxidasa de glutatión; estas enzimas son capaces de catalizar las reacciones que transforman a los radicales libres y a sus precursores en sustancias inocuas.

Los antioxidantes hidrosolubles (glutatión, ácido úrico y vitamina "C") y los liposolubles (vitaminas "A", "E" y beta caroteno), también protegen al organismo, atrapando y neutralizando los radicales libres, o protegiendo los tejidos vivos del daño producido por los ataques de los radicales libres.

VITAMINA "A" (RETINOL), Y BETA CAROTENO.

Investigaciones de laboratorio y estudios epidemiológicos apoyan el rol de la provitamina A y de la vitamina "A" en la profilaxis o prevención del cáncer. (16,17,18).

Acciones específicas:

- I.- Desactivación de los radicales libres de oxígeno y sus precursores. (17).
- II.- Regulación de la transformación, proliferación y diferenciación celular. (18).
- III.- Mejoría de la resistencia inmunológica. (19).

Efectos secundarios de la vitamina "A":

Los efectos adversos habitualmente se asocian con niveles séricos de más de 1500 µg./dl. y depósitos en hígado por

arriba de 3000~~µ~~g./gr. de tejido. (20).

Los efectos adversos incluyen: Hiperemia cutánea, alteraciones en el crecimiento del cabello, pérdida de apetito, hipercalcemia, daño hepático y renal, y aumento de presión intracraneana.

Las reacciones tóxicas son extremadamente raras con dosis diarias en adulto por debajo de 30,000 UI, y dosis de - 50,000 UI diarias no reportan complicaciones. (21).

BETA CAROTENO

Uno de los pigmentos naturales, es una provitamina "A", pobremente absorbible en el tracto intestinal y su conversión a retinol disminuye cuando los niveles en tejidos de vitamina "A" aumentan. La acumulación de Beta caroteno produce una coloración amarillenta de las mucosas y piel que revierte - cuando se suspende la ingesta.

La dosis aceptada es de 5 mg/Kg de peso en adultos, y no se asocia con hipervitaminosis "A".

VITAMINA "E".

Epidemiológicamente se ha encontrado una relación inversa entre la incidencia de cáncer de glándula mamaria y pulmón, y la concentración de vitamina "E" en el suero. (22)

Con bases en estudios de laboratorio, se concluye que la posible acción anticarcinogénica de la vitamina "E", se debe a sus propiedades antioxidantes, lo cual protege a la fase lipídica de las células del daño oxidativo, y a su fun

ción como eliminador de radicales libres. Experimentos adicionales sugieren que:

- I.- La vitamina "E" inhibe el cáncer inducido químicamente y en algunos tumores transplantables.
- II.- En el tracto gastrointestinal, la vitamina "E" bloquea la formación de compuestos que producen cáncer, tales como nitrosamidas y sustancias mutagénicas. (23).
- III.- La vitamina "E", es capaz de estimular la inmunidad celular. (24).
- IV.- La vitamina "E" está relacionada con la inmunidad celular.
- V.- Previene un posible daño por los radicales libres de oxígeno a las células endoteliales.

EFFECTOS ADVERSOS.

Una revisión de tratamientos de altas dosis de vitamina "E" en 10,000 pacientes muestran que dosis diarias de 3000 UI por un lapso hasta de 11 años y 55,000 UI por varios meses no tienen efectos adversos sobre una amplia gama de parámetros clínicos y bioquímicos.

La vitamina "E" puede aumentar los efectos anticoagulantes de los antagonistas de la vitamina K, por lo tanto, está contraindicada cuando se usan anticoagulantes orales.

Dosis diaria recomendada: 15 mg.

4.- HIPOTESIS.-

La exposición crónica a una atmósfera con altas concentraciones de O_3 produce lesiones proliferativas y preneoplásicas en la mucosa nasal anterior.

La producción de radicales libres de oxígeno participa en las etapas de iniciación y progresión en el proceso de - carcinogénesis.

La hipótesis propone que: Si la producción de radicales libres de oxígeno secundariamente a la exposición al - O_3 , es un factor primordial en el proceso de carcinogénesis de la mucosa nasal, entonces el uso de sustancias anti-oxidantes, como Vitamina "A", Vitamina "E" y Beta Caroteno, produciría una respuesta positiva (regresiva o estática) a nivel de los cambios proliferativos y preneoplásicos nasales.

5.- OBJETIVOS.-

El objetivo de este estudio es la evaluación citológica, de los cambios epiteliales de la mucosa nasal anterior en habitantes de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, antes y después de administrar oralmente Vitamina "A", Vitamina "E", una combinación de Vitamina "A-E", B-Caroteno y placebo, para valorar la efectividad de éstos, en la modificación de cambios preneoplásicos producidos por la contaminación.

6.- MATERIAL Y METODOS.-

Se estudió a 250 pacientes, del sexo masculino, con rango de edades de 18-50 años, habitantes de la ZMCM.

I.- CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1.- Que el paciente tuviera como mínimo 2 meses de radicar en la ZMCM, que incluye las 16 delegaciones del D.F. y los 17 municipios del Edo. de México.
- 2.- Sexo masculino.
- 3.- Rango de edades de 18-50 años.
- 4.- Que hubiera permanecido en la ZMCM durante la última semana previa a las evaluaciones.

II.- CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1.- Que el paciente presentara sintomatología o evidencia clínica de:
 - a).- Rinitis vasomotora.
 - b).- Asma bronquial.
 - c).- Rinitis alérgica o viral.
 - d).- Infección de vías respiratorias altas.
- 2.- La administración previa de vitamínicos por cualquier vía.

III.- CRITERIOS DE ELIMINACION.

Los factores que durante el desarrollo del estudio obligaron a prescindir de los sujetos incluidos en el mismo fueron los siguientes:

- 1.- No volver a la consulta.

- 2.- Interrumpir el tratamiento o no ajustarse a las normas del mismo.
- 3.- La presencia de complicaciones o de reacciones secundarias, de severidad significativa.
- 4.- Toda causa física o mental, accidental o provocada que le impida al paciente cumplir con el proyecto.

IV.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

Los pacientes ingresaron al estudio, dividiéndolos en 5 grupos (Vitamina "A", Vitamina "A" y "E", Vitamina "E", Beta Caroteno y Placebo), utilizando columnas de la tabla de números aleatorios para investigación clínica, doble ciego contra placebo. Los vitamínicos o el placebo se administraron por vía oral a dosis de una cápsula cada 24 horas por 120 días, según los siguientes grupos:

- GRUPO I : Vitamina "A" 5,000 U.I.
GRUPO II : Vitamina "A" y "E" 5,000/100 U.I.
GRUPO III : Beta Caroteno 6 mgs.
GRUPO IV : Vitamina "E" 100 U.I.
GRUPO V : Placebo.

CARACTERISTICAS DE LOS MEDICAMENTOS, DE SU VIA DE ADMINISTRACION, DOSIS Y DURACION DE LA TERAPIA.

- 1.- La presentación de los vitamínicos y del placebo, fué estrictamente equivalente.
- 2.- La dosis fué la misma: Una cápsula cada 24 horas.
- 3.- La duración de la terapia fué de 120 días.

- 4.- Los frascos fueron previamente identificados por lote y numeración progresiva, y fueron distribuidos y asignados a los pacientes según su orden de entrada al ensayo.
- 5.- La identificación de los frascos tenía los siguientes elementos.
 - a).- Número de lote.
 - b).- Número progresivo del frasco, y unidad respectiva.
 - c).- Cada frasco contenía 60 comprimidos, para 60 días de tratamiento.
 - d).- Las claves de identificación de los envases conteniendo el medicamento o el placebo, se registraron por escrito en dos sobres lacrados que quedaron depositados en poder del investigador principal, y fueron abiertos al final del estudio.

CITOLOGÍA EXFOLIATIVA

Este procedimiento no invasivo se efectuó como estudio inicial (Día 0) en todos los pacientes.

Las muestras se tomaron en laminillas de la región del cornete inferior con el mejor flujo de aire. El material fue fijado inmediatamente con alcohol de 96 grados; se anotó en el lado esmerilado el número que identificó al paciente y número de muestra.

Se realizaron citologías exfoliativas de mucosa nasal con todos los pacientes en los días 0 y 120.

VARIABLES HISTOLOGICAS

- 1.- Epitelio mucociliado normal.
- 2.- Atrofia.
- 3.- Metaplasia cuboidal.
- 4.- Queratinización.
- 5.- Metaplasia escamosa.
- 6.- Displasia. Grado I, II, o III.
- 7.- Membrana basal.
- 8.- Prolongación del epitelio hacia el estroma.
- 9.- Glándulas submucosas.
- 10.- Infiltrados inflamatorios en la submucosa.

Cada caso se examinó por dos patólogos separadamente. En caso de divergencia, se discutió la laminilla en conjunto, y se llegó a un común acuerdo.

OBSERVACION DE LOS PRECEPTOS ETICOS

- a).- Firma de aceptación voluntaria del paciente.
- b).- Se explicó al paciente el protocolo de investigación, así como las molestias físicas del procedimiento de citología y las complicaciones posibles.
- c).- Se valoró antes, durante, y al terminar el tratamiento, la sintomatología clínica, el examen otorrinolaringológico de la mucosa nasal y cualquier otra sintomatología que se pudiera presentar durante el tiempo del estudio.
- d).- La seguridad del tratamiento se vigiló durante todo el estudio, mediante las valoraciones clínicas y pruebas de laboratorio practicadas antes y al final del ensayo.

7.- RESULTADOS.-

Se incluyeron en el estudio 250 pacientes, del sexo masculino, con una edad media de 30.4 años, y mas de dos meses de residencia en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, de los cuales se excluyeron 72 individuos, por haber cambiado de residencia, y por abandono del tratamiento.

Los 178 pacientes restantes quedaron distribuidos en 5 grupos, de la siguiente manera:

GRUPO I	VITAMINA "A"	30 PACIENTES
GRUPO II	VITAMINA "A" Y"E"	35 PACIENTES
GRUPO III	BETA CAROTENO	38 PACIENTES
GRUPO IV	VITAMINA"E"	40 PACIENTES
GRUPO V	PLACEBO	35 PACIENTES

El tabaquismo se presentó en los siguientes porcentajes:

GRUPO I	-	19%
GRUPO II	-	71.4%
GRUPO III	-	57%
GRUPO IV	-	75%
GRUPO V	-	57%

Los parámetros estudiados y comparados antes y después del tratamiento se muestran en el cuadro 1.

, Enfocando los resultados a los cambios displásicos se encontró que de los 4 grupos experimentales sólo el

grupo tratado con vitaminas A-E (II) presentó una dismi-nución importante en el número de casos con displasias de primer grado (displasias I). Antes del tratamiento existían 19 casos con displasias I que después se redujo a 13, es decir hubo un 17% de bajas. El grupo control se mantuvo exactamente igual en el paso de antes a después. Sin embargo la diferencia estadística entre ambos no fué significativa a una $p < 0.05$.

El grupo tratado con Vitamina "E" (IV) tuvo una reducción de 6% en el número de casos de Displasia I y de un 5.3% de Displasias II lo cual no es estadísticamente significativo.

Algo relevante fué que el grupo control registró una reducción muy importante de Displasia II en el paso antes a después con una $p = 0.06$.

En los restantes tratamientos los resultados fueron negativos e inclusive hubo tendencia a un aumento de casos con displasias después de los tratamientos.

Al comparar cada tratamiento contra otro se obtuvo que el grupo tratado con Vitamina A-E resultó superior al tratado solo con Vitamina E, aunque la diferencia no fué significativa a $p = 0,05$.

Al estratificar los grupos considerando el factor tabaquismo como posible variable influyente, se obtuvo que los fumadores del grupo tratado con Vitamina A-E tuvieron un aumento en Displasias de segundo grado -- (Displasias II), inverso a su disminución en los no -

fumadores, aunque la diferencia tampoco fué significativa. Algo similar sucedió con el grupo control, pero la diferencia entre el grupo Vitamina A-E y control no fué significativa.

En el resto de los grupos y entre ellos no hubo diferencias significativas entre fumadores y no fumadores, tanto para displasia I como displasia II. Paradójicamente, en el grupo control los fumadores tuvieron un riesgo relativo mucho más bajo ($RR=0.42$) que los no fumadores ($RR=1.20$) con respecto a la incidencia de displasias I, después de los tratamientos $p=0.04$.

En cuanto a la sintomatología nasal referida por los pacientes, no hubo diferencias importantes antes y después del tratamiento.

8.-DISCUSION.-

Aunque hubo cambios favorables en las alteraciones histopatológicas después del tratamiento con Vitamina A-E y Vitamina E, estos también se presentaron en el grupo control, por lo que no podemos afirmar que ésta mejora sea atribuible al tratamiento.

Cuando se estudió al tabaquismo como posible variable influyente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre fumadores y no fumadores, aunque es digno de mencionarse el hecho de que en el grupo control los fumadores tuvieron un riesgo relativo mucho más bajo de presentar displasias de pri-

mer grado con respecto a los no fumadores.

Parecería que el tabaquismo tuviera un efecto retardador en la aparición de cambios displásicos lo cual no parece tener explicación, por lo que ameritaría estudios más enfocados a este factor.

Por lo anterior podemos concluir que: aunque no fué posible demostrar que los vitamínicos administrados sean capaces de producir una respuesta regresiva o estática a los cambios displásicos de la mucosa nasal expuesta al ozono, no podemos ser concluyentes.

Es necesario realizar nuevas investigaciones utilizando mayores dosis de vitamínicos durante períodos mas prolongados, así como grupos más numerosos, poniendo especial énfasis en otros factores como el tabaquismo.

TABLA COMPARATIVA ENTRE EL NUMERO DE PACIENTES ANTES Y DESPUES
DEL TRATAMIENTO, SEGUN LOS CAMBIOS PRENEOPLASICOS.

	CELULAS COLUMNARES		CELULAS CALCIFORMES		DISPLASIAS I		DISPLASIAS II	
	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES
GRUPO I	4	4	12	17	12	14	2	2
GRUPO II	4	3	13	13	19	13	4	4
GRUPO III	1	5	18	17	14	17	3	4
GRUPO IV	8	3	17	14	16	14	5	3
GRUPO V	2	6	15	13	13	13	7	2

CUADRO 1

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



SECRETARIA
DE
MARINA

CENTRO MEDICO NAVAL

No. ²⁰ PACIENTE _____

PROTOCOLO DE INVESTIGACION: EFECTO DE
VITAMINICOS SOBRE LA MUCOSA NASAL.

GRUPO _____

NOMBRE: _____ FECHA _____

EDAD: _____ SEXO _____ GRADO _____

ANTECEDENTES PATOLOGICOS FAMILIARES:

DIABETES MELLITUS: _____

ENF. ALERGICAS: _____

CANCER AP. RESP.: _____

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:

TABAQUISMO () ALCOHOLISMO ()

NO. DE CIGARROS AL DIA _____ TIPO DE BEBIDA _____

TIEMPO DE TABAQUISMO _____ FRECUENCIA _____

TIEMPO _____

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:

SINOMATOLOGÍA OTL

EPISTAXIS () RESEQUEDAD NASAL () OTROS ESPECIFIQUE _____

RINORREA () MOCO NASAL () _____

EXPLORACION OTL.

CORNETE INFERIOR D: _____ I: _____

IMPRESION CLINICA: _____

OBSERVACIONES: _____

CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE: _____

NOMBRE Y FIRMA

FECHA DEL CONSENTIMIENTO: _____

MEDICO: _____

MEDICAMENTOS

LOTE: _____

DIA 0: _____ FECHA

CITOLOGÍA EXFOLIATIVA CORNETE INFERIOR (D) (1):

RESULTADOS:

BIOPSIA CORNETE INFERIOR (D) (1):

RESULTADOS:

DIA 60: _____ FECHA

SINTOMATOLOGÍA OTL: _____

SINTOMATOLOGÍA GENERAL: _____

REACCIÓN A MEDICAMENTOS: _____

EXPLORACIÓN OTL: _____

CITOLOGÍA EXFOLIATIVA CORNETE INFERIOR (D) (1):

RESULTADO:

DIA : _____

SINTOMATOLOGÍA OTL: _____

SINTOMATOLOGÍA GENERAL: _____

REACCIÓN A MEDICAMENTOS: _____

EXPLORACIÓN OTL: _____

CITOLOGÍA EXFOLIATIVA CORNETE INFERIOR (D) (1):

RESULTADO:

DIA 120: _____ FECHA

SINTOMATOLOGÍA OTL: _____

SINTOMATOLOGÍA GENERAL: _____

REACCIÓN A MEDICAMENTOS: _____

EXPLORACIÓN OTL: _____

CITOLOGÍA EXFOLIATIVA CORNETE INFERIOR (D) (1):

BIOPSIA CORNETE INFERIOR (D) (1):

REFERENCIAS

- 1.- Fuente de campo. Reportes de la Unidad de Monitoreo ambiental. D.D.F. 1990.
- 2.- Calderón Garcidueñas L. y Cols. Efectos del ozono en la mucosa nasal. Pendiente publicación.
- 3.- Bloom W., Fawcett D. W.: A textbook of Histology. 10 th ed. Philadelphia, M.B. Saunders Company; 1975 pp. 629-651.
- 4.- Castleman W.L., Dungworth D.L., Schwartz L.W., Tyler - W.S.: Acute respiratory bronchiolitis: An ultrastructural and autoradiographic study of epithelial cell injury and renewal in Rhesus monkeys exposed to ozone. - Am.J.Pathol. 1980;98:811-890.
- 5.- Eustis S.L., Schwartz L.W., Kosch P.C., Dungworth. D.L.: The chronic bronchiolitis in nonhumans primates after prolonged ozone exposure. Am.J.Pathol. 1981; 105:121-137.
- 6.- Wilson D.W., Plopper C.G., Dungworth D.L.: The response of the macaque tracheobronchial epithelium to acute ozone injury: Am.J.Pathol. 1984; 116:193-206.
- 7.- Penha P.D., Werthamer S.: Pulmonary lesions caused by long term exposition to ozone. Arch. Environ. Health. 1974; 29:282-289.
- 8.- Harkema J.R., Plopper C.G.: Persistent centriacinar lesions in bonnet monkeys following cessation of exposure to ambient levels of ozone. Am.J.Pathol. 1989; 129:129-137.

- 9.- Harkema J.R., Plopper C.G., Hyde D.M.; Response of the macaque nasal epithelium to ambient levels of ozone. - Am.J.Pathol 1987;128:29-43.
- 10.- Carson J.L., Collier A.M., Henshow N.G.: Response of human ciliated respiratory epithelium to brief in vivo - ozone exposure. Environ.Rev. 1985;37:312-327.
- 11.- Nikula K.S., Wilson D.W., Giri S.N.: The response of - the rat tracheal epithelium to ozone exposure. Am. J. Pathol. 1988;131:373-383.
- 12.- Halliwell B.: Oxidants and Human disease. FASEB. 1987; 1:358-364.
- 13.- Slaga T.G., Klein-Sznto A.J.P., Triplett L.L.: Skin tumor promoting activity of benzoil peroxide, a widely - used free radical generating compound. Science 1981; 312:1023-1025.
- 14.- Evans M.J., Dekker N.P., Cabral-Anderson L.J., Shami -- S.G.: Morphological basis of tolerance to ozone. Exp. - Mol. Pathol. 1985;42:366-376.
- 15.- Oxygen and living processes. An interdisciplinary Approach New York, Springer-verlag. 1981.
- 16.- Mc.Cord J.M., Fridovich I.,: Superoxide dismutase. An enzymic funtion for erithocuprein. J.Biol.Chem. 1969; 244:6049-6055.
- 17.- Kennedy A.R.: The effects of antioxidants on the induc cion of malignant transformation in vitro, in: Vitamins

and Cáncer. Ed.Meyskens F.L., Prasad Kov Humana Press.
1986,pp.51-61:

- 18.- Lotan R.:Effects of vitamin "A" and its analogs on normal and neoplastic cells. Biochim.Biophys.Acta. 1980;605:33-91.
- 19.- Watson R.R.: Regulation of immunological resistance to Cáncer by Beta-carotene and retinoids. Marcel Dekker - Inc. N.Y. 1984. pp.345-357.
- 20.- Clarck L.: Hipervitaminosis "A": A review Aust.Vet.J. 1971;47:568-571.
- 21.- Menkes M.S., Comstock G.W.: Serum Beta-carotene, Vitamins "A" end "E", selenium and the risk of long cáncer. NEJM.1986;315:1250-1254.
- 22.- Kurek M.P., Corwin L.M.,: Vitamin "E" protection against tumor formed by transplanted murine sarcoma cells.Nutr. cáncer. 1982;4:128.
- 23.- Harman D.: DMBA-Induced cancer:Inhibiting effect of dietary vitamin "E". Clin Res. 1969;17:125.
- 24.- Tengerdy R.P.: Effect of vitamin "E" on immune response, in: Vitamin "E", Ed. Machlin. Dekker, New York.1980.pp. 429-443.