

11236



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

"CAMBIOS HISTOLOGICOS DE LA MUCOSA NASAL EN PACIENTES
QUE HABITAN LA ZONA METROPOLITANA DEL DISTRITO FEDERAL
EN COMPARACION DE PACIENTES QUE NO HABITAN EN AREAS
METROPOLITANAS"

T E S I S

Para obtener el título de
Médico Especialista en Otorrinolaringología

p r e s e n t a:

DR. ANGEL GERARDO GONZALEZ VALERO



276351

México, D. F.

2000



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 esta 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.

"CAMBIOS HISTOLOGICOS DE LA MUCOSA NASAL EN PACIENTES QUE HABITAN LA ZONA METROPOLITANA DEL DISTRITO FEDERAL EN COMPARACION DE PACIENTES QUE NO HABITAN EN AREAS METROPOLITANAS"

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA



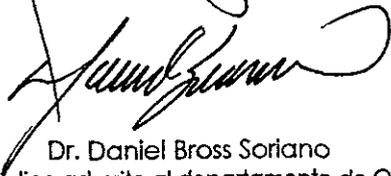
Dr. Héctor Villareal Velarde
Director de enseñanza

HOSPITAL GENERAL,
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
DIRECCION DE
INVESTIGACION

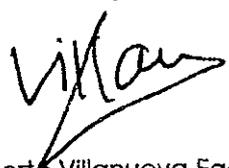
Dra. Dolores Saavedra Ontiveros
Directora de investigación



Dr. José R. Arrieta Gómez
Jefe del Departamento de Otorrinolaringología y Titular del curso



Dr. Daniel Bross Soriano
Asesor de Tesis y Médico adscrito al departamento de Otorrinolaringología



Dr Luis Alberto Villanueva Egan
Subdirector de Investigación



Dra María Teresa Velasco Jiménez
Subdirectora de enseñanza



Hospital General
"Dr. Manuel Gea González"
Subdirección de Enseñanza

DEDICATORIA:

A MIS PADRES:

Por su amor y su apoyo Incondicional.

A MIS MAESTROS:

Por su instrucción y enseñanza desinteresada.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS:

Por su ayuda y su sincera amistad.

INDICE

	Página
Título	1
Antecedentes	2
Marco de referencia	4
Planteamiento del problema y objetivo	5
Hipótesis	6
Material y métodos	7
Variables	8
Parámetros de medición	9
Consideraciones éticas	10
Validación de datos	11
Resultados	12
Discusión	14
Referencias bibliográficas	15

**" CAMBIOS HISTOLOGICOS DE LA MUCOSA NASAL EN
PACIENTES QUE HABITAN LA ZONA METROPOLITANA DEL
DISTRITO FEDERAL EN COMPARACION DE PACIENTES QUE NO
HABITAN EN AREAS METROPOLITANAS"**

INVESTIGADORES

Autor:

DR ANGEL GERARDO GONZALEZ VALERO

Residente de cuarto año del servicio de Otorrinolaringología del Hospital General "Dr.Manuel Gea González"

Tutores:

DR DANIEL BROSS SORIANO

Medico adscrito del servicio de Otorrinolaringología del Hospital General "Dr.Manuel Gea González"

DR JOSE ARRIETA GOMEZ

Jefe del departamento de Otorrinolaringología del Hospital General "Dr.Manuel Gea González"

DRA SARA PARAGUIRRE MARTINEZ

Jefe del servicio de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr.Manuel Gea González"

SEDE

Departamento de Otorrinolaringología del Hospital General "Dr Manuel Gea González".

ANTECEDENTES

El aire inspirado está compuesto de una mezcla de gases y materia particulada suspendida. Entre los gases principales se encuentran el nitrógeno, oxígeno, dióxido de carbono, agua, dióxido de sulfuro, ozono, óxidos de nitrógeno y formaldehído. Las partículas suspendidas más importantes provienen del humo de cigarro, 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 con relación a 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 y en el estudio de la mucosa examinada 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 asimismo han sido observadas en exposición a tabaco, principalmente alteraciones ciliares y del transporte mucociliar (6), en la exposición a humo industrial y smog (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 asimismo su relación posible con procesos de rinosinusitis (10, 11, 12, 13, 14).

La nariz actúa como la primera línea de defensa respiratoria; limpia y acondiciona los 10-20 000 litros de aire que cada individuo respira en un día.

La nariz actúa como un filtro extremadamente efectivo, ya que pocas partículas mayores de 10 micras son capaces de penetrar 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 *disrupción 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 antidrómica de los nervios trigeminales causan vasodilatación y un incremento en la permeabilidad debido a la liberación de neuropeptidos tales como sustancia P, proteína relacionada al gen de calcitonina y neurokininas 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 neuropeptidos liberados liberan histamina de las células cebadas y eosinófilos presentes en la mucosa nasal (15, 16).

MARCO DE REFERENCIA.

Se han observado alteraciones ciliares y del transporte mucociliar (6) en caso de exposición a humo industrial, smog (7) 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 los efectos de la contaminación ambiental en tracto respiratorio también han mostrado evidencia histológica de diversas alteraciones, como metaplasia escamosa, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, queratinización y displasia (10).

Se han observado una respuesta inflamatoria evidenciada por la expresión de PMN-CD11b, marcador de superficie de polimorfonucleares(20) y alteraciones en las bandas del DNA del epitelio respiratorio expuesto a contaminación ambiental urbana en la ciudad de México(21).

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, éstos estudios sólo nos muestran la existencia de metaplasia escamosa en la mucosa nasal de pacientes que habitan en la ciudad de México, con rangos variables de esta patología(10, 22).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existen alteraciones histopatológicas en la mucosa nasal de los habitantes del Distrito Federal en comparación a los que habitan fuera del Distrito Federal?

JUSTIFICACION

Cada vez existen mas evidencias de la magnitud de la contaminación en la salud de los individuos expuestos. Entre las estructuras mas afectadas y con manifestaciones mas aparentes se encuentran las del tracto aerodigestivo superior 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 lo es 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) ocurrieron solamente en 100 días del año de 1998.

OBJETIVO

Determinar si la exposición a contaminantes ambientales produce cambios histológicos de la mucosa nasal en pacientes que habitan el distrito federal al compararlos con sujetos que habitan en otras zonas.

HIPOTESIS

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 que habitan en la ciudad de México presenten las mucosas nasales de las personas expuestas a éstos contaminantes en la ciudad presenten cambios histopatológicos asociados a la exposición a contaminantes ambientales.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO.

Se trata de un estudio comparativo, ciego, observacional, prospectivo

UNIVERSO:

Se incluyeron a los pacientes que acudieron a consulta del servicio de otorrinolaringología del Hospital "Manuel Gea González" .

Tamaño de la muestra.

Se realizó un estudio prospectivo y transversal en el que la muestra poblacional se dividió en dos grupos: residentes de el área metropolitana y no residentes de la ciudad de México.

La asignación entre la residencia en la ciudad de México y los cambios histopatológicos de la mucosa nasal. Se analizó a semejanza de un estudio de casos y controles a través del cálculo del Odds Ratio y el intervalo de confianza al 95%.

La significancia estadística de la asociación se determinó con el empleo de la prueba chi cuadrada.

Criterios de selección

Criterios de inclusión.

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes (hombres y mujeres) con edades entre 20 y 30 años, que acudieron a la consulta de otorrinolaringología del Hospital por una causa diferente a enfermedad nasosinusal y que han habitado por lo menos 5 años en la misma región.

Criterios de exclusión.

Se excluyeron del estudio pacientes con enfermedad nasosinusal conocida, infecciosa o neoplásica, pacientes bajo uso de cualquier tipo de medicamento vía nasal tópica así como los pacientes cuya condición médica contraindicó la realización de biopsia de mucosa nasal.

Criterios de eliminación.

Se eliminaron los pacientes que no desearon participar en el estudio o cuando la biopsia fué insuficiente.

VARIABLES

Variable Independiente:

Lugar de residencia.

Categorías:

Area metropolitana

No área metropolitana

Escala:

Nominal dicotómica

Variable Dependiente:

Hallazgos histopatológicos

Categorías:

Con metaplasia

Sin metaplasia

Escala:

Nominal dicotómica

Parámetros de medición

Procedimientos de captación de datos.

Se realizó hoja de vaciamiento en la cual se incluyó sexo, edad, lugar del paciente, iniciales del paciente y firma de consentimiento informado, elegible para el estudio cumpliendo los criterios de inclusión y sin alguno de los criterios de exclusión.

Los pacientes que acudieron a consulta de otorrinolaringología al servicio del Hospital se invitaron a participar en el estudio informados sobre los objetivos, riesgos y el alcance del estudio.

Una vez aceptada la carta de consentimiento informado, se realizó colocación de benzocaína tópica nasal y con una pinza para biopsia de cornetes se tomó tejido de la porción anteroinferior de la cabeza del cornete inferior de cualquiera de las fosas nasales. Se colocó posteriormente taponamiento nasal anterior transitorio de algodón con oximetazolina, Si el paciente lo necesitó, será inyectó solución de lidocaina al 1% con epinefrina 1:100 000.

El sangrado posterior a biopsia se controló con aplicación local de nitrato de plata, con este tipo de procedimiento no se han reportado complicaciones importantes secundarias al mismo y no se ha demostrado alteración en la fisiología nasal con el procedimiento(19).

Se realizó biopsia de la mucosa nasal de la cabeza del cornete inferior, de cualquiera de las fosas nasales.

Se fijó en formol y se envió al departamento de patología del Hospital para la realización de tinciones y análisis histológico.

Los resultados histológicos se evaluaron 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 que el material fué suficiente se caracterizó subpoblación de células B y T, así como el número de glándulas mucosas presentes en la muestra.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Se realizó una hoja de vaciamiento en la cual aparecen las iniciales del paciente (confidenciabilidad), la edad, el sexo y el lugar de procedencia, tiempo de residencia en el lugar, tabaquismo (cantidad y desde cuando), trabajo del paciente (es importante debido a la exposición laboral de algunas personas a irritantes o contaminantes inhalados), si el paciente se sabe alérgico a alguna sustancia o padece de rinitis alérgica, se anotarán los medicamentos que usa , además si usa tóxicos vía nasal, si es residente en el distrito federal se realizó división por delegaciones.

RECURSOS.

El trabajo fué financiado con recursos propios y del Departamento de Otorrinolaringología del Hospital Manuel Gea González.

CONSIDERACIONES ETICAS

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con lo estipulado con el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, Título segundo, capítulo I, artículo 17, fracción II. Investigación con riesgo mínimo para su realización.

Se contó con la aprobación del comité de ética e investigación del Hospital.

Se extendió carta de consentimiento informado.

Se realizó una hoja de vaciamiento en la cual aparecen las iniciales del paciente (confidenciabilidad), la edad, el sexo y el lugar de procedencia, tiempo de residencia en el lugar, tabaquismo (cantidad y desde cuando), trabajo del paciente (es importante debido a la exposición laboral de algunas personas a irritantes o contaminantes inhalados), si el paciente se sabe alérgico a alguna sustancia o padece de rinitis alérgica, se anotarán los medicamentos que usa , además si usa tóxicos vía nasal, si es residente en el distrito federal se realizó división por delegaciones.

RECURSOS.

El trabajo fué financiado con recursos propios y del Departamento de Otorrinolaringología del Hospital Manuel Gea González.

CONSIDERACIONES ETICAS

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con lo estipulado con el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, Título segundo, capítulo I, artículo 17, fracción II. Investigación con riesgo mínimo para su realización.

Se contó con la aprobación del comité de ética e investigación del Hospital.

Se extendió carta de consentimiento informado.

VALIDACION DE DATOS

El análisis de los resultados se realizó con el uso de una tabla de contingencia 2x2 a semejanza de un estudio de casos y controles. Para medir la fuerza de asociación entre el factor de riesgo estudiado y la presencia de metaplasia escamosa en la mucosa nasal, se utiliza el cálculo de la razón de Momios, también denominado Odds ratio.

El Odds ratio corresponde a la relación de la incidencia de expuestos entre la incidencia de no expuestos, es decir:

$$(a/b)/(c/d) = ad/bc$$

Cuando el valor de odds ratio es mayor de +1 indica un incremento en la probabilidad de presentar la enfermedad debido a la exposición al factor de riesgo estudiado.

Cuando el valor es menor de -1 indica que el factor estudiado disminuye la probabilidad de presentar la enfermedad.

Un factor de riesgo adquiere significancia clínica cuando el odds ratio es igual o superior a 3.

Para definir la confiabilidad al 95% de esta observación se calcula el intervalo de confianza al 95%(IC95%) y se calculó de la siguiente manera:

$$\exp (\ln(OR) \pm 1.96 \sqrt{(1/a)+(1/b)+(1/c)+(1/d)})$$

Tabla de contingencia 2x2

	con metaplasia	sin metaplasia
Area metropolitana (expuestos)	a	b
Area no metropolitana (no expuestos)	c	d

La significancia estadística de la asociación se calculó con la prueba de chi cuadrada. Se consideró una asociación como estadísticamente significativa con un valor de p menor de 0.05.

RESULTADOS

Se obtuvieron 60 biopsias de mucosa nasal las cuales fueron analizadas por el servicio de histopatología.

Los parámetros histológicos fueron los siguientes:

- a.-Se evaluó la apariencia e integridad del epitelio en general, así como presencia de células basales.
- b.-Se observó los 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 cada tercio del área afectada total se asignó una cruz. (dos cruces significó afección de dos tercios del epitelio total).

- c. Se observó la presencia y cantidad de células inflamatorias (linfocitos y células plasmáticas). La presencia de mas de 5 células por campo 40x fué considerada como significativa para ser reportada . Con mas de 5 células se asignó una cruz, cuando ésta+ cantidad ocurrió en mas de dos campos 40x (seco fuerte en aceite de inmersión) se consideró con dos cruces.
- d. Se observó el porcentaje de glándulas en relación al área total de tejido analizado.

TABLA 1

	Metaplasia	No metaplasia	Total
Area metropolitana	15	29	44 (73.3%)
No metropolitana	6	10	16 (26.6%)
	21 (35%)	39 (65%)	60 (100%)

De los 60 pacientes en el estudio 16 fueron de zonas diferentes a el Distrito Federal, (Guerrero, Veracruz, Puebla, Guanajuato, Morelos, Toluca).

Un total de 21 casos de los pacientes incluidos en el estudio presentaron metaplasia escamosa correspondiendo a 35% del total. De los 16 pacientes foráneos que corresponden a 26.6% del total de casos, 6 casos presentaron metaplasia escamosa representando un 37.5% de los foráneos y un 10% del total de pacientes.

De los 44 pacientes no foráneos (73.3% del total de casos) 15 casos (el 34% de los no foráneos y 25% del total) presentaron metaplasia escamosa, como lo muestra la tabla numero 1.

Los cambios encontrados en el estroma fue la apariencia fibrovascular en el mismo, presencia de linfocitos y células plasmáticas. Solamente en 33 casos hubo presencia de glándulas mucosas con un rango de 25 a 80% .

En los casos que fue posible analizar con inmunohistoquímica para diferenciar la subpoblación de linfocitos B y T se encontró de un total de 10 casos,6 casos se encontraron linfocitos B y en 9 casos linfocitos T.

TABLA 2

Relación de presencia de metaplasia en pacientes de area metropolitana y no metropolitana.

	n=44	n=16	p*
Metaplasia escamosa	15 34%	6 37.5%	0.928

*p(prueba de Z) para diferencia entre dos proporciones.

DISCUSION

Si se compara el presente estudio con el estudio realizado por Viveros y Añorbe (23) observamos que el porcentaje reportado de metaplasia para sus estudios fue de 59.8 % y 66.6%, casi el doble de lo que muestra el presente estudio. Otros estudios Calderón -Garcidueñas reportaron 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), éste intervalo de inclusión no coincide con el periodo de 5 años de residencia mínima en México en nuestro estudio. Por lo que estos resultados también muestran exposición con cambios de metaplasia de los individuos.

El valor de éste estudio se deposita en haber incluido como control a individuos provenientes de zonas consideradas con bajos índices de contaminación atmosférica y que al comparar las tasas de incidencia de metaplasia escamosa en ambos grupos no se demuestra ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Efecto de habitar en la zona metropolitana del distrito federal sobre el riesgo de presentar metaplasia escamosa en el epitelio nasal:
Odds Ratio (OR)= 0.86

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% es de 0.22-3.32, lo cual es clínicamente no significativo.(24,25).

Los resultados indican que no existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de metaplasia escamosa entre las personas que habitan el distrito federal y las foráneas incluidos en este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Respiratory epithelium exposed to sulfur dioxide-functional and ultrastructural alteractions. Richelmann H, Maurer J, Klenast K. *Laryngoscope* 1995 March ; 105; 295-99
- 2.-Enhanced nasal cytokine production in humang beings after in vivo challenge with diesel exhaust particles. Diaz Sanchez; Tsien Casillas; Dotson AR; *J Allergy Clin Immunol.*1996 Jul;98(1):114-23.
- 3.-Evaluation of dust and dust mite nasal provocation. Small P; Barret D. *Ann Allergy Asthma Immunol.*1995 Dec;75 (6):501-6.
- 4.-Effects of photochemical air pollution and allergen exposure on upper respiratory tract inflammation in asthmatics. Hiltfermann TJ, De Brujine CR *Am J Respir Crit Care Med.*1977 dec; 156(6):1765-72.
- 5.-Exposures to gaseous formaldehyde induces igE mediated senzisation to fromaldehyde in school children. Wantke F; Demmer CM, Tappler P. *Clin Exp Allergy.* 1996 Mar;26 (3):276-80.
- 6.-Sidestream tobacco smoke exposure acutely alters human nasal mucociliary clearance. Bascom R,Kesavanthan J, Fitzgerald TK. *Environ Health perspect* 1995 Nov;103(11):1026-30.
- 7.-¿Does summer smog damage the nasal mucosa and contribute to bacterial rhinitis? Gehrckens R. *HNO* 1995 Apr;43(4):257-60.
- 8.- Quantitative assesement of arterial ammonia toxicity to the nasal mucosa by use of the nasal lavage method in pigs. Urbain B; Gustin P; Provoust JF. *Am J Vet Res* 1994 sep; 55(9):1335-40.
- 9.-The effect of decongestive nosedrops on human respiratory mucosa in vitro. Berg OH; Lie K; Steinsvag SK. *Laryngoscope* 1994; sep :1153-58.
- 10.-Morphological features of the nasal mucosa in healthy children exposed to different concentrations of atmospheriic pollution. Meza-Morales A, Arreguin-osuna L, Navarrete F. *Rev Alerg Mex* .1988 Jan-Feb;45(1):22-6.

- 11.-Nasal congestion in relation to low air exchange rate in schools. Evaluation by acoustic rhinomanometry. Walinder R; Norback D. Acta Otolaryngol Stockh.1977 sep;117(5):724-7.
- 12.-Air pollution and its effects on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. Trevino RJ Otolaryngol Head Neck Surg.1996 Feb;114(2):239-41.
- 13.-Effects of air pollution on the upper respiratory tract of children :Koltai PJ. Otolaryngol Head Neck Surg .1994 jul;111(1):9-11.
- 14.-Quantitative pathology of nasal passages in rats exposed to urban levels of air pollution.Lemos M; Lichtenfels AJ, Amaro JE. Environ Res .1994 Jul ;66(1):87-95.
- 15.-Rhinitis as a mechanism of respiratory defense .Eccles R. Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl.1995,1:S2-7.
- 16.- Mechanisms of nasal hyperreactivity. Anderson M Graiff L Svenson C. Eur Arch Otolaryngol 1995 (1) 252: S22-26.
- 17.-Nonallergic rhinitis. Philip G.Togias AG. Eur Arch Otolaryngol (1995) 252 S:27-32.
- 18.-Immunocompetent cells of the upper airway:functions in normal and diseased mucosa. Brandtzaeg. Eur Arch Otolaryngol 1995. 252 S:8-21.
- 19.-Rhinologic Diagnosis and Treatment Thomas V. Mc Caffrey 1997 Chap. 8, pag 178.
- 20.- Human nasal mucosal changes after exposure to urban pollution. Calderon-Garcidueñas L, Rodríguez-Alcaraz A, García R, Sánchez G y cols. Experimental pathology Section, Instituto Nacional de Pediatría, México, city.
- 21.-DNA strand breaks in human nasal respiratory epithelium are induced upon exposure to urban pollution. Calderon-Garcidueñas, Osnaya-Brizuela N y cols. Environment Health Perspect 1996 Feb; 104 (2): 160-8.
- 22.-Cell proliferation in nasal respiratory epithelium of people exposed to urban pollution. Calderon-Garcidueñas L, Rodríguez-Alcaraz A y cols. Carcinogenesis 1999 Mar; 20(3): 383-389.

- 23.- Cambios histopatológicos en mucosa nasal de individuos expuestos a la contaminación ambiental en el distrito federal. Luz María Viveros-Añorbe, Jose María Rivera-Cruz. Anales médicos Hospital ABC vol 44, num 3 jul-sep 1999 pp 127-131.
- 24.- Epidemiología clínica. Moreno Altamirano L, Cano Valle F, García Romero H. Mc Graw Hill. 2 ed.
- 25.- Basic and Clinical biostatistics 2nd ed. Behl Dawson-Saunders, Robert G. Trapp. Lange medical Book.