

00322

13



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

“LA FUNCIÓN DEL OLFATO EN RELACIÓN CON LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA DE LA CIUDAD DE MÉXICO”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

BIÓLOGA

PRESENTA

ALINE JARRIOLA ORTIZ

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ROBYN ELIZABETH HUDSON

DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES



FACULTAD DE CIENCIAS SECCION SOLAR

2003





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.

PAGINACIÓN DISCONTINUA



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

DRA. MARÍA DE LOURDES ESTEVA PERALTA
Jefa de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo escrito:

"La función del olfato en relación con la contaminación atmosférica de la
Ciudad de México"

realizado por Aline Arriola Ortiz

con número de cuenta 9756641-8 , quién cubrió los créditos de la carrera de Biología

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Director de Tesis
Propietario

Dra. Robyn Elizabeth Hudson

R. E. Hudson

Propietario

Dr. Gabriel Roldán Roldán

Roldán 1-6

Propietario

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Guevara

Suplente

Dr. Constantino Macías García

Macías García

Suplente

Dra. Margarita Martínez Gómez

Consejo Departamental de Biología

Juan Manuel Rodríguez Chávez

M. en C. Juan Manuel Rodríguez Chávez

FACULTAD DE CIENCIAS



UNIDAD DE ENSEÑANZA
DE BIOLOGÍA

2

**A mis padres por su apoyo, amor y sabiduría.
Por enseñarme a que todo es posible y
que todo tiene solución en esta vida**

**A Gustavo por tantos momentos, por su
infinita paciencia, por su constante
ayuda, por recordarme lo bueno de la
vida, por su amor.**

A Daniel por ejercer tanta presión positiva.

Agradecimientos

Esta tesis no se podría haber realizado sin el apoyo y la ayuda de mucha gente, a todos ellos les doy las gracias:

A Robyn, mi asesora, por su interés, su apoyo y por compartir todo su conocimiento en tantas horas de discusión.

A mis asesores, Constantino, Gabriel, Margarita y Rosalinda por sus valiosos comentarios que enriquecieron tanto este trabajo.

A Hans Distel por su interés en el tema y asesoría a larga distancia en estadística.

A Margarita Martínez y a todos los integrantes del antiguo Centro de Investigaciones Fisiológicas de Tlaxcala (ahora Centro de Tlaxcala de Biología de la Conducta (Unidad Periférica del Instituto de Investigaciones Biomédicas)) por reunir y organizar a los sujetos de estudio. A todos por su amabilidad y hospitalidad en tantas semanas de trabajo.

A Carolina, Ivette, Diana, Marcos y Emma por sacarme de tantos apuros, por sus comentarios y por los buenos momentos en el laboratorio.

A mi abuela por sus sabios consejos y tanto amor.

A Vane, Fer (Rama), Kim, Fernando, Esteban, Sux (Sen-Sei) por tantas risas en tantos años, por haber hecho de las prácticas de campo los viajes más divertidos.

A los "arquitectos" Pollo, Ana Laura, Angelica. Erandi por su ironía y humor que me recuerda lo sencillo que puede ser la vida.

A Natalia por su cariño y tanta diversión.

A Paula, Karla, por tanto café y las buenas pláticas.

A Adriana por la alegría que transmite, por mantenerme los pies en la tierra.

"No hay viento favorable para el que no sabe a donde va" - Séneca

A

Este trabajo recibió el apoyo del proyecto PAPIIT – IN217100

Índice

	Página
Resumen	iii
1. Introducción	1
1.1 Olfato	1
1.1.1 Importancia del olfato	3
1.1.2 Olfato en humanos	4
1.1.3 Morfología y funcionamiento del epitelio olfativo	6
1.1.4 Función protectora del epitelio respiratorio	14
1.2 Contaminación atmosférica	16
1.2.1 Contaminación atmosférica en la Ciudad de México	18
2. Antecedentes	20
2.1 Efectos de la contaminación en el sistema respiratorio	21
2.2 Efectos de la contaminación en el epitelio nasal	24
2.2.1 Cambios morfológicos en el epitelio olfativo	27
2.2.2 Cambios en la función del olfato	28
3. Objetivo	31
4. Predicciones	31
5. Metodología	
5.1 Áreas de estudio	32
5.2 Sujetos	33
5.3 Pruebas de capacidad olfativa	34
5.4 Elaboración de los estímulos	37
5.5 Análisis estadístico	38

Índice

6. Resultados	
6.1 Prueba preliminar	39
6.2 Pruebas de umbral de detección, de primera calidad y de reconocimiento	39
6.3 Prueba de discriminación	50
6.4 Pruebas de identificación	50
7. Discusión	55
8. Conclusiones	63
9. Bibliografía	64
10. Anexos	73

Resumen

Uno de los principales problemas con los que se enfrentan las grandes urbes del mundo entre las cuales destaca, la Ciudad de México es la contaminación atmosférica. Se han descrito varios efectos de la contaminación atmosférica en la salud del humano, principalmente en el sistema respiratorio e incluso en el epitelio olfativo y bulbo olfatorio, ya que se encuentran expuestos directamente al medio ambiente. Específicamente, se ha observado que elementos de la contaminación atmosférica producen daños en el epitelio nasal tales como necrosis de las células ciliadas, cilios acortados y pérdida de cilios, hiperplasia de las células secretoras y de las células basales, metaplasias y displasias, entre otros. Sin embargo, son escasas las investigaciones sobre los posibles efectos de la contaminación en la función del olfato. Teniendo en cuenta el papel que juega el olfato en la vida cotidiana, esta investigación tiene como objetivo determinar si las personas expuestas constantemente a la contaminación atmosférica de la Ciudad de México presentan una disminución en la función del olfato. Se sometieron a 82 adultos de ambos géneros del sur de la Ciudad de México (región con altos niveles de contaminación atmosférica) y a 86 del Estado de Tlaxcala (región similar en sus características geográficas y climáticas a la Ciudad de México pero con bajos niveles de contaminación atmosférica) a pruebas de umbrales de detección, de discriminación y de reconocimiento, con olores a café, naranja, horchata y atole de cajeta presentadas en "botellas de olores". Las personas con larga permanencia en la Ciudad de México, aún adultos jóvenes, presentan umbrales de detección más altos y un número de errores significativamente mayor en las pruebas de discriminación que los habitantes del Estado de Tlaxcala. Esto sugiere que los residentes de la Ciudad de México sufren una disfunción del olfato, probablemente por la exposición a altos niveles de contaminación atmosférica.

1. Introducción

En las grandes ciudades del mundo y en las sociedades industrializadas, entre las que se incluye la Ciudad de México, la contaminación atmosférica se ha convertido en un problema de salud pública que cada día cobra más importancia debido a su influencia sobre la salud del hombre.

Se entiende por contaminación atmosférica cualquier condición en la que ciertas sustancias alcanzan concentraciones elevadas sobre el nivel ambiental normal como para producir un efecto negativo en el humano, en los animales y en la vegetación. Estas condiciones anormales producen una gran variedad de daños a la salud en el humano que ya han sido reportados como lo son alergias, irritación de ojos, problemas en la piel, problemas cardiovasculares, entre otros. Uno de los sistemas perjudicados es el sistema respiratorio, incluido el sistema olfativo. Tanto las vías aéreas superiores (fosas nasales y faringe) como las inferiores del sistema respiratorio (laringe, traquea, bronquios y pulmones) se ven dañadas por tóxicos tales como el ozono, monóxido de carbono, dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno y plomo entre otros elementos que se encuentran en el aire. Tras una exposición prolongada y/o crónica a químicos ocurren daños significativos en el epitelio nasal, entre ellos la inflamación, degeneración y necrosis del epitelio, cambios estructurales del epitelio a morfologías de adaptación, aumento en el número de células basales, decremento en el número y tamaño de cilios, lesiones displásicas y carcinomas (Calderón-Garcidueñas *et al*, 1992; 1995; 1996; 1997; 1998; 1999a,b; 2001b; Harkema *et al*, 1999).

A pesar de que en los últimos años el interés y el estudio por el sentido del olfato han aumentado, aún faltan por entender muchos de los aspectos que componen este sentido así como las causas que pueden llevar a su deterioro temprano.

1.1 Olfato

Mediante los sentidos obtenemos la información que nos permite interactuar con el mundo externo. Ésto se logra por medio de las sensaciones que son los mecanismos que tiene los organismos para procesar los estímulos visuales, táctiles, auditivos, olfatorios y gustativos. Tal información del mundo externo puede ser percibida de dos diferentes

maneras: física o químicamente. La forma en que representamos el mundo químico se crea principalmente a través de los sentidos del olfato y del gusto, y es por medio de estos sentidos que las moléculas químicas nos proveen información sobre el medio. El sentido del olfato es clasificado por lo tanto como un sentido químico, uno de los sistemas sensoriales más viejos en la evolución que ha desarrollado una combinación de extrema sensibilidad y selectividad (Dodd & Squirrel, 1980; Dodd & Castellucci, 1991; Youngentob *et al*, 1997).

Por medio del olfato los organismos son capaces de detectar y discriminar miles de sustancias a concentraciones muy bajas; éstos elementos o compuestos químicos que producen la sensación de oler son las sustancias odoríferas. Un olor se puede encontrar compuesto ya sea por una sola sustancia monomolecular, o bien, por una compleja mezcla de diversas sustancias químicas que en conjunto son las que resultan en un olor determinado. De aquí, que las múltiples combinaciones de las moléculas puedan producir tanto una gama de olores muy variada como una muy parecida (Doty, 1991). Es decir, compuestos con estructuras muy similares pueden crear olores muy semejantes, o bien, diferentes; por otro lado, compuestos con estructuras diferentes pueden producir también olores similares (Macleod, 1980; Doty, 1991).

A lo largo de la historia, científicos han intentado crear una clasificación para los olores. Por ejemplo, Platón creó una clasificación muy simple basada en olores placenteros y displacenteros; Linneo agrupó a los olores en siete clases; en 1925 Zwaardemaker propuso una clasificación de nueve olores más subclases (Tresguerres, 1992). A pesar del esfuerzo, hasta la fecha no se ha podido desarrollar una clasificación o medida de los olores satisfactoria, así como se ha hecho con las cualidades gustativas, auditivas o visuales, ya que no tiene una propiedad medible o un denominador común que los agrupe (Macleod, 1980; Laing, 1991; Tresguerres, 1992; Vroon, 1997; Barry *et al*, 1999; Hudson, 1999; Hudson & Distel, 2002).

La historia del estudio del olfato se remonta varios siglos, sin embargo, nunca se le prestó mucha importancia. Ya a principios del siglo XVIII el científico Cloquet identificó al olfato como uno de los sentidos perceptivos más importantes para la sobrevivencia (Harrington & Vernon, 1992), sin embargo, aún en el siglo XIX se estableció una distinción muy clara entre los sentidos superiores e inferiores, y el olfato quedó clasificado en la segunda categoría, por lo que su estudio quedó relegado (Schild, 1988; Köster, 2002). No

fue sino hasta el siglo XX cuando comenzó a comprenderse mejor la importancia del olfato, y por lo tanto su estudio se incrementó.

1.1.1 Importancia del olfato

El sistema del olfato es vital para la mayoría de los mamíferos, ya que les ayuda a responder de manera apropiada a los elementos químicos del medio ambiente y de esta manera a comportarse según las circunstancias (Dodd & Castellucci, 1991; Barry *et al*, 1999; Bäcker, 2002).

Como ya se mencionó, los organismos son capaces de detectar complejas mezclas de químicos así como discriminar sustancias odoríferas específicas aún en presencia de muchas más mezclas. Esta detección se lleva a cabo de forma sintética y no requiere la separación de los componentes de la mezcla. En los animales esta capacidad de discriminar entre varias combinaciones de sustancias odoríferas similares es de suma importancia en la función del olfato en la vida cotidiana pues permite, por ejemplo, la localización de presas, la elección de los alimentos y la percepción de sabores complejos (que se dan en gran parte por la olfacción). Dentro de las interacciones sociales, el olfato juega un papel en la identificación de parentesco, por ejemplo, el reconocimiento por una madre entre las crías de otra camada y las propias; en la percepción de los estados reproductivos, es decir en la sexualidad, reconocimiento del estatus social, y en general permite la comunicación entre los individuos. Además, la definición y el reconocimiento de territorios son actividades que también se producen en gran medida debido al olfato (Dodd & Squirrell, 1980; Ache, 1991; Arteaga, 2002). Otra de las funciones de este sistema en conjunto con los otros sentidos, consiste en alertar al organismo de la presencia de agentes nocivos en el aire y comida en deterioro o dañina. Esta función de alarma depende principalmente de la sensibilidad con la que se puede detectar el estímulo (Berglund *et al*, 1992).

A pesar de la importancia del olfato, los umbrales de detección de sustancias olorosas y la evaluación de ellas varían de especie a especie, de individuo a individuo dentro de la misma especie y según las características o naturaleza de las mismas sustancias (Takagi, 1989; Barry *et al*, 1999; Köster, 2002). Estas diferencias son dependientes del número de receptores y de la plasticidad que presenta el sistema olfativo, es decir, de la capacidad para establecer nuevas conexiones en respuesta a la experiencia (Hudson, 1999; Morrison &

Costanzo, 1992a). Dicha flexibilidad y diferencias en la percepción que se presentan en el sentido del olfato tienen como resultado que cada individuo actúe y utilice de diferente manera la información química percibida en un momento dado, guiándose de acuerdo a su experiencia (Vroon, 1997; Ayabe-Kanamura *et al*, 1998; Distel *et al*, 1999; Hudson & Distel, 2002).

La importancia del olfato es evidente, por lo que cualquier deterioro en su función puede tener implicaciones serias en el entendimiento del mundo químico. Es por ello, necesario conocer cuáles son los factores que influyen en una posible pérdida de este sentido.

Los capítulos de este reporte se centran principalmente en el sentido del olfato en mamíferos, particularmente en humanos.

1.1.2 Olfato en humanos

En comparación con otros mamíferos, el humano se ha considerado un animal principalmente visual y auditivo, sin embargo, estamos constantemente expuestos a moléculas químicas, y es a través del olfato, el gusto y el sistema trigeminal que estas moléculas nos proveen información que usamos en la vida cotidiana (Doty & Cometto-Muñiz, 2003).

Es claro que el olfato se encuentra mucho más desarrollado en algunos animales que en el hombre, aún así la agudeza de la sensibilidad del olfato en el humano es notable (Takagi, 1989; Dodd & Castellucci, 1991; Barry *et al*, 1999; Köster, 2002). El área que abarca el epitelio olfativo en la cavidad nasal varía entre los mamíferos, por ejemplo el humano tiene de 2 a 4 cm² de epitelio mientras que el perro presenta 150 cm² (Dodd & Squirrell, 1980). Hoy en día se sabe que esta área le permite al ser humano detectar miles de sustancias, por lo menos un gran porcentaje de los 400,000 sustancias olorosas estimadas (Vroon, 1997).

En el humano, el olfato juega un papel en distintos procesos fisiológicos como en la regulación neuroendócrina, en los comportamientos involuntarios tales como la salivación, en la reproducción y la sincronización de los ciclos menstruales en las mujeres que mantienen una convivencia muy cercana (Dorries, 1992; Shipley & Ennis, 1996; Stern & McClintock, 1998). Además, influye en la conducta, es decir, que las sustancias odoríferas

son capaces de influir en el estado anímico, en la motivación, en la memoria, en la relajación (Rotton *et al*, 1979; Ehrlichman & Bastone, 1990; Harrington & Vernon, 1992; Vroon, 1997; Köster, 2002). Para poder entender la forma en que los estímulos olfativos son capaces de repercutir en el comportamiento es importante comprender que las experiencias de la vida cotidiana forjan el modo en el que las sustancias odoríferas son recibidas y procesadas. La cultura y la experiencia son por lo tanto procesos que influyen en la función olfatoria evocando recuerdos (procesos de memoria), asociaciones, adquisición de preferencias y diferencias en el modo de percepción de las moléculas odoríferas (Ehrlichman y Bastone, 1990; Hudson, 1999). Por lo mismo, la percepción de los olores puede ser relativa. Las diferencias entre los individuos se deben a varios factores además de la experiencia (cultura) (Ayabe-Kanamura *et al*, 1998; Distel *et al*, 1999; Distel & Hudson, 2001), como lo es el género (Dorries, 1992; Navarrete-Palacios *et al*, 2003) y la edad (Schiffman, 1992). Es posible que algunos estímulos sean más significativos para un sexo que para el otro o afectarlos de diferente forma tanto fisiológicamente como conductualmente. Se ha visto que las mujeres detectan concentraciones de olores más bajas que los hombres, lo cual se puede deber a los niveles y ciclos hormonales, ya que las mujeres suelen ser más sensibles a ciertos olores durante la fase ovulatoria del ciclo menstrual (Dorries, 1992; Navarrete-Palacios *et al*, 2003).

La disminución y hasta la pérdida del olfato es común entre la gente de edad avanzada. Generalmente la disminución comienza al llegar a los sesenta años de edad, sin embargo, en personas por arriba de los setenta años de edad la pérdida de olfato es muy frecuente. Resumiendo, la edad, el género y la cultura, son factores que influyen determinantemente en la percepción general de las moléculas odoríferas (Schiffman, 1992).

Se ha observado en las personas que padecen anosmia (pérdida del olfato por edad o provocado por enfermedades, infecciones o exposición a tóxicos), un decremento en la calidad de vida, ya que entre las actividades cotidianas son incapaces de diferenciar alimentos en buen y mal estado, lo que puede llevar a una malnutrición. También puede disminuir la percepción de sensaciones gustativas finas, las cuales tienen su origen, en realidad, en una combinación del olfato y del gusto, y provocar una incapacidad para percibir e identificar agentes tóxicos como fugas de gas o humo, lo que pone en riesgo su vida (Schiffman, 1992). Problemas en el sistema olfatorio pueden tener consecuencias secundarias como depresión o estrés, cambios en el estado anímico y en el rendimiento, por

lo que es importante prestar atención a la forma en la que puede afectar el olfato nuestro comportamiento y nuestras interacciones sociales (Rotton, 1983; Schild, 1988; Vroon, 1997; Köster, 2002).

La información que recibimos de los olores no siempre se procesa de una manera consciente, ya que la percepción de las moléculas odoríferas se da sin que el individuo se percate a primera instancia de ello (Vroon, 1997). Este fenómeno se puede deber a la adaptación, que es la reducción de la sensibilidad y como resultado de una exposición prolongada al estímulo, a la habituación, que es la disminución de atención y de respuesta a un estímulo constante, o bien, por el hecho de no ser sensibles a las moléculas, como por ejemplo a las feromonas. Cuando uno de estos efectos ocurre, la presencia del estímulo se vuelve inconsciente, pero aún así éste puede seguir ejerciendo influencia en el estado anímico y en el comportamiento (Köster, 2002).

La dificultad del estudio del olfato no solo se debe a que el mundo químico se encuentra compuesto de una combinación extraordinaria de moléculas, sino también a las diferencias que se establecen entre los individuos como resultado del aprendizaje y las experiencias.

1.1.3 Morfología y funcionamiento del epitelio olfativo

El sistema olfativo se encuentra compuesto por la región olfatoria del epitelio nasal, el bulbo olfatorio y sus conexiones centrales. Dentro de la nariz se encuentra la cavidad nasal que se extiende desde los orificios nasales hasta las coanas u orificios posteriores, situados en la faringe (Crespo *et al*, 1989). La cavidad nasal se encuentra dividida en dos por el tabique o septum nasal y cada fosa nasal se encuentra dividida a su vez en partes más pequeñas por protuberancias óseas formando los cornetes o turbinas superiores, medias e inferiores (Clerico *et al*, 2003). La cavidad nasal se puede dividir en dos porciones, el vestíbulo, que es la porción más anterior de la cavidad nasal y la fosa nasal, que se localizan en una porción más interna, donde están las turbinas y la región olfatoria (Fig. 1a,b). Estas regiones se pueden distinguir por el tipo de tejido o epitelio de revestimiento. La parte anterior del vestíbulo se encuentra recubierto por un epitelio estratificado escamoso, y conforme se adentra se va convirtiendo en epitelio respiratorio. Este último es

un epitelio columnar, ciliado y pseudoestratificado. La parte vestibular además de poseer algo de epitelio respiratorio al igual que la fosa nasal, presenta cilios y glándulas sebáceas.

El epitelio olfativo, neuroepitelio olfativo o mucosa olfativa que es el encargado de la recepción olfatoria y es del cual se hablará en este capítulo, se encuentra en el techo de la cavidad nasal, situado por debajo del plato cribiforme (hueso etmoidal) desde la parte anterior de la turbina superior y extendiéndose posteriormente y hacia abajo de la cavidad nasal y lateralmente sobre casi toda la turbina superior y en una porción del séptum nasal (Crespo *et al*, 1989; Lanza & Clerico, 1995; Lewis & Dahl, 1995) (Fig. 1).

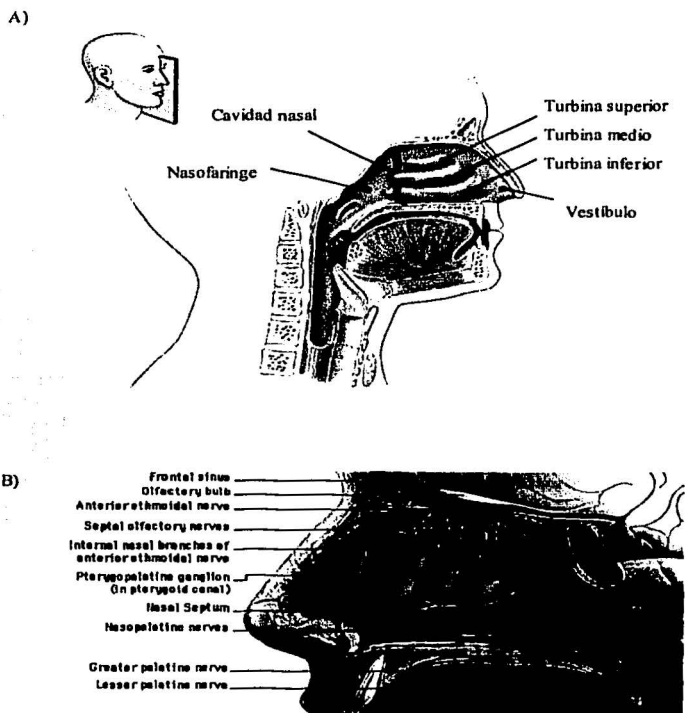


Figura 1. A) Esquema de la cavidad nasal. B) Ubicación de la región olfatoria dentro de la cavidad nasal (Tomado de Martini *et al*, 2000).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El epitelio olfativo abarca aproximadamente un área de 2 - 4 cm² de la cavidad nasal. En esa área se pueden encontrar hasta 30,000 neuronas por milímetro cuadrado. De esta manera, considerando el área comprendida en ambos orificios se tienen un estimado de 6 a 10 millones de células sensoriales en total (Dodd & Squirrell, 1980; Lancet, 1986; Vroon, 1997). Estos receptores olfativos tienen la capacidad de unirse con varias sustancias moleculares, del mismo modo cada molécula olorosa puede unirse con un abanico de receptores potenciales (Lancet, 1986; Tresguerres, 1992), así mismo los receptores cuentan con un mecanismo por el cual son capaces de amplificar las señales sensoriales (Dodd & Castellucci, 1991). En este epitelio olfativo, se pueden distinguir dos capas que están separadas por una membrana basal. Estas dos capas son el neuroepitelio y la lamina propia (Fig. 2). La lamina propia es el tejido conectivo que cuenta con una gran cantidad de vasos y glándulas y la cual es atravesada por los axones de las células sensoriales (Lancet, 1986; Tresguerres, 1992; Menco & Morrison, 2003).



Figura 2. Corte donde se muestra la membrana basal (flecha superior) que divide al epitelio olfativo (por arriba de la flecha) de la lamina propia (por debajo de la flecha superior). O, células receptoras olfativas; S, células de soporte; B, células basales (tomado de Menco & Morrison, 2003).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El neuroepitelio, por su parte, es un tejido pseudo-estratificado que contiene tres tipos de células: células sensoriales receptoras, células basales y células de sostén (Fig. 3).

Las células sensoriales son neuronas bipolares (5-7 μ) que envían una dendrita hacia la superficie de la mucosa y un axón que termina en el bulbo olfativo. La dendrita termina en un botón o vesícula olfatoria, de donde nacen entre 3 y 20 cilios (Lancet, 1986; Morrison & Moran, 1995; Guyton & Hall, 2000), que se extienden desde 30 hasta 150 μ m, con un diámetro de 1 a 2 μ m y que se introducen en el moco que cubre al epitelio (Lancet, 1986; Schild 1991; Tresguerres 1992; Morrison & Moran, 1995; Guyton & Hall, 2000) (Figs. 4a, 4b). Es en las membranas de estos cilios donde se encuentran las proteínas receptoras, a las cuales se unen las moléculas odoríferas. (Morrison & Costanzo, 1990; Getchell *et al*, 1991; Menco & Morrison, 2003). Los cilios cuentan con una estructura de filamentos proteicos de 9+2, siendo muy parecidos a los cilios de otros tejidos de los vertebrados¹ (Figs. 3, 4b). Sin embargo, una de las diferencias más importantes con los otros tipos de cilios es que los cilios olfatorios en mamíferos son inmóviles, ya que no contienen dineína, que es la proteína contráctil relacionada con el movimiento de los cilios. (Lancet, 1986; Morrison & Costanzo, 1992b). Se ha sugerido que existe una organización espacial de diferentes tipos de proteínas receptoras dentro del epitelio olfativo por lo menos en cuatro regiones; pero dentro de estas regiones los receptores sobre los cilios se encuentran organizados al azar (Barry *et al*, 1999).

Por su parte, las células basales están adyacentes a la lámina basal y su función es servir de células madre a las neuronas sensoriales olfatorias (Cone & Shusterman, 1991; Tresguerres, 1992; Morrison & Moran, 1995). Pueden ser de dos tipos: horizontales o globosas y en promedio presentan un diámetro de 4 a 7 μ m (Menco & Morrison, 2003).

Finalmente, las células de sostén que se encuentran unidas por un "pie" a la lamina basal son células alargadas que atraviesan el epitelio. Tienen como terminales microvellosidades en la parte apical las cuales llegan hasta la superficie del epitelio entremezclándose con los cilios de las células receptoras (Menco & Morrison, 2003) (Fig. 3). La función de estas células es dar sostén a la estructura epitelial por medio de los

¹ Los cilios son estructuras fijas y cortas que se insertan en las células eucariotas de los vertebrados. Los cilios están conformados por una estructura interna característica de un conjunto de filamentos proteicos ordenados cilíndricamente; dos microtúbulos internos rodeados por nueve pares de microtúbulos externos dando una estructura de 9+2. Intervienen en la locomoción y en el desplazamiento de sustancias a través de la superficie de la célula.

estrechos contactos que tienen entre ellas mismas y con las células receptoras a lo largo del epitelio. Así mismo, contribuyen a la secreción del moco junto con las glándulas olfatorias de Bowman (Figs. 3; 4a), y se ha sugerido que también pueden aislar eléctricamente a las células receptoras, regular la concentración del potasio en las áreas que rodean a las células receptoras sensoriales y servir de guía a las células receptoras en desarrollo (Morrison & Costanzo, 1990; Cone & Shusterman, 1991; Tresguerres, 1992; Morrison & Moran, 1995; Menco & Morrison, 2003).

Por encima del tejido olfativo, se crea una capa de moco aproximada de 20 a 30 μm con un pH de 7 (Dodd & Squirrell, 1980). El moco es creado por las glándulas secretoras de Bowman que se sitúan en la lamina propia, junto con las secreciones de las células de sostén (Schild, 1988). Estas glándulas subepiteliales, de unos 20 a 40 μm de diámetro, son la primera fuente de secreción de moco en la mucosa olfatoria. El moco mantiene la membrana nasal húmeda y "pegajosa" haciendo que el polvo y partículas se depositen sin llegar a los receptores olfativos. Ya que los ductos de las glándulas de Bowman tienen enzimas xenobióticas son capaces de proteger hasta cierto punto al epitelio subyacente del

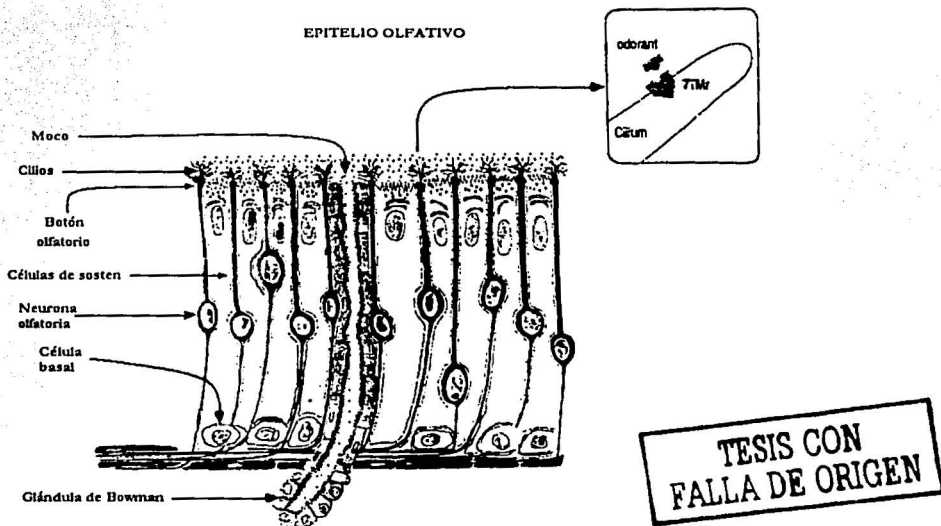


Figura 3. Esquema del epitelio olfativo (tomado de Shipley & Ennis, 1995)

moco de patógenos y sustancias del medio ambiente. Asimismo el moco aumenta la capacidad de las moléculas odoríferas para alcanzar e interaccionar con las células sensoriales del epitelio olfatorio (Tresguerres, 1992; Clerico *et al*, 2003; Menco & Morrison, 2003). El moco se encuentra compuesto de una mezcla de agua, electrolitos y proteínas, que tienen como función solubilizar las moléculas hidrofóbicas que necesitan atravesar la capa hidrofílica del moco para poder hacer contacto con los receptores de los cilios olfatorios (Ache, 1991; Cone & Shusterman, 1991; Tresguerres, 1992).

Las neuronas sensoriales, receptores del olfato, presentan dos características particulares que las hacen únicas. La primera es que son neuronas del sistema nervioso central que se encuentran expuestas o que se comunican directamente con el ambiente, y la segunda es que son capaces de regenerarse a lo largo de la vida (Naessen, 1971; Schild, 1991, Mackay-Sim, 2003). La regeneración se da gracias a las grandes poblaciones de células basales que sirven como células madre y que se dividen y se diferencian constantemente en más células basales y en células receptoras (Moulton, 1974; Dodd & Squirrell, 1980) (Fig. 5). Cuando se produce un daño en el epitelio olfativo, decrece el número de las neuronas receptoras. En seguida las células basales comienzan a dividirse mitóticamente (Getchell *et al*, 1991) y las células hijas se diferencian en las células neuronales sensoriales que se acomodan en el epitelio restableciendo las sinapsis funcionales necesarias con el bulbo olfativo (Moulton, 1974; Ache, 1991; Tresguerres, 1992). El promedio de vida de una neurona sensorial es de 30 a 120 días dependiendo de la especie y de factores tales como el ambiente, la salud del individuo y su capacidad de formar sinapsis (Getchell *et al*, 1991; Morrison & Morran, 1995). El tiempo de recuperación después de un daño puede variar entre 5 y 25 días, durante este proceso se produce un incremento en la actividad mitótica de las células basales. La activación del neuroepitelio no se da de una forma uniforme, al contrario, se activan sólo algunos grupos de células basales (Morrison & Costanzo, 1992a).

El proceso global de percepción de moléculas odoríferas por parte de las células receptoras del epitelio olfativo se entienda de la siguiente manera. Las moléculas odoríferas entran a la nariz alcanzando la mucosa olfatoria. Dichas moléculas interactúan con el moco dependiendo de sus características moleculares. Al parámetro que mide esta capacidad se le

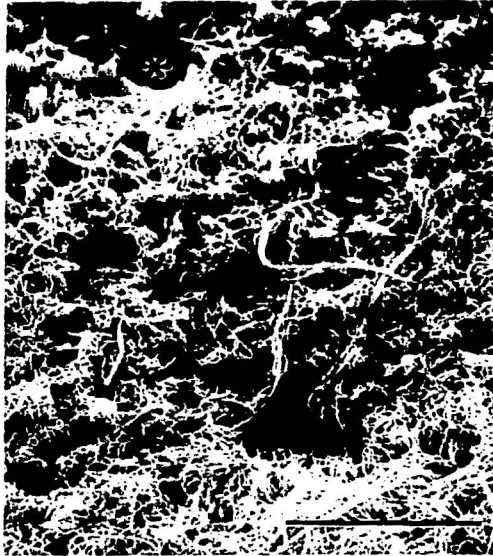


Figura 4a. Superficie del epitelio olfativo humano. El asterisco señala la apertura del ducto de la glándula de Bowman (tomado de Menco y Morrison, 2003).

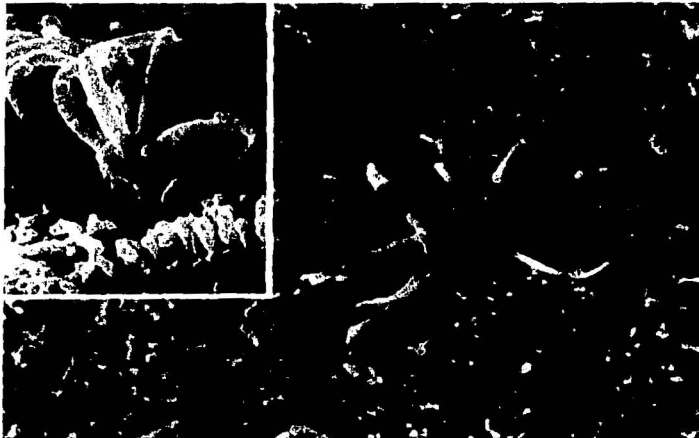


Figura 4b. Ambos esquemas muestran la dendrita terminal con la vesícula terminal y los cilios olfatorios (tomado de Menco y Morrison, 2003).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

conoce como coeficiente de interfase-aire-moco (Lancet, 1986; Schild, 1988; Tresguerres, 1992). Una vez que las sustancias químicas del medio ambiente se pegan al moco estas son transportadas por el mismo a lo largo del área olfativa. Una vez que estas moléculas llegan a las células receptores, interactúan con los receptores proteicos de la membrana de los cilios produciendo los cambios necesarios para empezar la transducción químico-eléctrica, es decir, una despolarización de las neuronas sensoriales olfatorias (Lancet, 1986; Schild, 1988; Tresguerres, 1992; Guyton & Hall, 2000). La información viaja por los axones de las neuronas sensoriales que atraviesan el hueso etmoidal, los cuales se caracterizan por ser amielínicas y sin ramificaciones y que se encuentran ordenadas en fascículos. Una vez atravesada la lamina etmoidal entran y forman sinapsis en el bulbo olfatorio que a su vez es parte del cerebro (Lancet, 1986; Morrison & Costanzo, 1992a; Uraih & Maronpot, 1990; Tresguerres, 1992; Sullivan, 1999). Es entonces cuando se crea el concepto de olor por el sistema nervioso de cada individuo. Esta percepción subjetiva de las moléculas odoríferas influye finalmente en las funciones fisiológicas, psicológicas y conductuales de los organismos (Hudson, 2000).

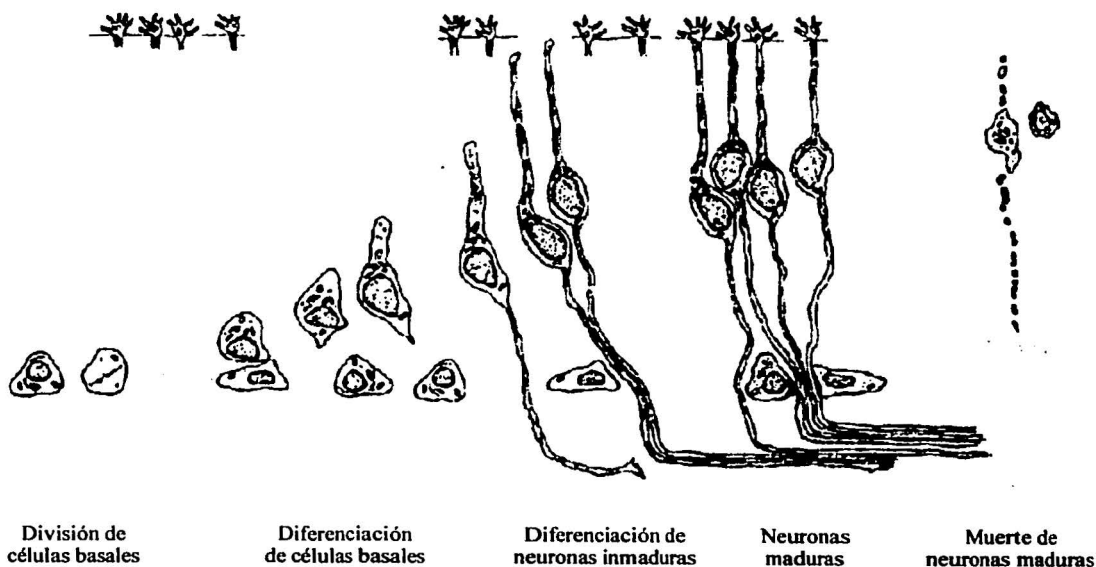


Figura 5. Génesis de las neuronas sensoriales olfativas (tomado de Mackay-Sim, 2003)

1.1.4 Función protectora del epitelio respiratorio

Como se mencionó antes, el epitelio respiratorio calienta, limpia y humidifica el aire inhalado, protegiendo las vías aéreas inferiores del sistema respiratorio y el epitelio olfativo (Menco & Morrison, 2003). El epitelio respiratorio se encuentra compuesto por cuatro tipos de células; las basales, las goblet y las columnares ciliadas y no ciliadas. Las células columnares cuentan con microvellosidades en su parte apical que previenen la deshidratación. Por otro lado, las células columnares ciliadas son las responsables del movimiento del moco, ya que a diferencia de los cilios del epitelio olfativo estos sí presentan movimiento (Clerico *et al*, 2003). Estos últimos dos tipos de células, ciliadas y no ciliadas, se encuentran en una porción de la turbina superior pero predominan en las turbinas inferiores y medias estando intercaladas con las células goblet (Clerico *et al*, 2003). El movimiento de los cilios del epitelio respiratorio provocan que el moco secretado por las glándulas y las células de sostén, se mueva a través de las células epiteliales limpiando las vías aéreas de partículas (Boat & Carson, 1990). El material dañino es transportado por movimientos ciliares del epitelio respiratorio hacia la nasofaringe, o bien, es expulsado a través de la excreción, del estomudo o expectoración (Lewis & Dahl, 1995; Menco & Morrison, 2003). El mecanismo de defensa tanto para el sistema respiratorio como para el sistema olfativo del humano (y de los mamíferos en general) dependen completamente en un buen funcionamiento de este sistema mucociliar, que a su vez, depende del movimiento de los cilios, del número e integridad de las células de sostén, de las células ciliadas y de la propiedad del moco (Boat & Carson, 1990; Calderón-Garcidueñas *et al*, 2001a). La eficiencia del movimiento ciliar puede verse dañado por la exposición a tóxicos y por enfermedades, así como la composición de las secreciones puede cambiar con la inflamación, con la exposición a tóxicos y también por enfermedades (Lewis & Dahl, 1995).

El epitelio olfativo se encuentra de esta manera protegido moderadamente de las partículas tóxicas, de virus, bacterias y otros elementos del medio ambiente. Aunque esta barrera natural es capaz de impedir el acceso de algunas sustancias, no es una barrera impenetrable, por lo que el epitelio olfativo sigue siendo vulnerable a los efectos del medio ambiente (Takagi, 1989). Durante una respiración normal solo un 5% al 10% del aire es capaz de alcanzar el epitelio olfativo, mientras que el 90% de las partículas que vienen con

la inhalación son retenidas por el epitelio respiratorio, eliminando parcialmente los xenobióticos (Halpern, 1982). En un individuo sano este sistema es un filtro muy efectivo en contra de los gases y partículas, como por ejemplo un 40% del ozono respirado es detenido en esta primera etapa al igual que un gran porcentaje de las partículas respiradas (Calderón-Garcidueñas *et al*, 2000a). Cuando el sistema mucociliar se ve dañado, el porcentaje de retención de las partículas por parte de los cilios y del moco disminuye. Debido a esto no se da una retención eficaz de las moléculas dañinas en la primera parte del sistema respiratorio, por lo que el resto del aparato se ve afectado (Halpern, 1982).

El sistema respiratorio se encuentra dividido en dos, las vías superiores y las vías inferiores (Fig. 6). La vía superior del sistema respiratorio comienza con la cavidad nasal, siendo esta la primera sección del sistema respiratorio se ve expuesto directamente a los contaminantes; esta zona sirve de barrera a los agentes tóxicos que pueden ser dañinos para las vías aéreas inferiores del sistema respiratorio. Es aquí donde el epitelio nasal tiene un papel importante de filtración, absorbiendo gases y vapores solubles, removiendo partículas y metabolizando los xenobióticos inhalados (Harkema *et al*, 1987). Es notable que la primera cavidad o barrera del sistema respiratorio sufre graves lesiones y una vez dañado no es capaz de realizar su función permitiendo la entrada de los tóxicos al sistema respiratorio inferior causando enfermedades respiratorias (Calderón-Garcidueñas *et al*, 1995; Lewis & Dahl,

1995).

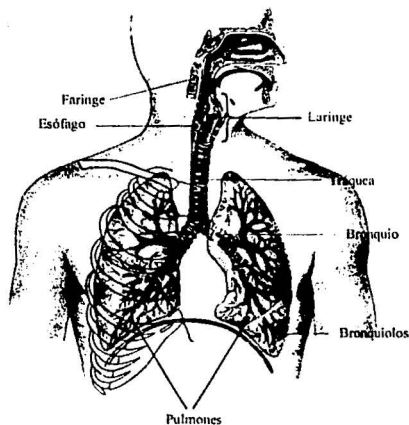


Figura 6. Esquema del sistema respiratorio (tomado de Martín *et al*, 2000)

1.2 Contaminación atmosférica

Uno de los principales problemas ambientales con el que se enfrentan las grandes ciudades es la contaminación atmosférica. En casi todas las capitales pobladas del mundo se puede encontrar una gran variedad de contaminantes atmosféricos del tipo vapores orgánicos (aldehídos, cetonas), gases inorgánicos (SO_2 , CO_2 , NO_2 , NH_3) o partículas suspendidas (óxidos metálicos, sulfatos, cenizas, plomo) a concentraciones por arriba de las establecidas por los diferentes países (Secretaría del Medio Ambiente, SMA 2002) (Tabla 1).

En los últimos años, se ha documentado un incremento de los contaminantes debido a la gran actividad industrial de muchos países que producen toneladas de emisiones al año. Los principales contaminantes del aire se clasifican en primarios y secundarios. Los primarios son aquellos que se encuentran y permanecen en la atmósfera con las mismas propiedades de cuando fueron emitidos por la fuente, entre ellos se considera los óxidos de azufre, monóxido de carbono, óxido de nitrógeno, hidrocarburos y partículas. Una vez liberados los contaminantes primarios llevan al cabo reacciones secundarias bajo la influencia de los rayos solares. Estos cambios tienen como resultado la generación de los contaminantes secundarios que son por lo tanto aquellos contaminantes que han sufrido cambios químicos o son el resultado de la reacción de dos o más contaminantes primarios en la atmósfera. Los principales contaminantes secundarios son los oxidantes fotoquímicos y radicales como el ozono (Sistema de Información Ambiental, SIMA 2003).

Los factores climáticos juegan un papel muy importante en la concentración de los tóxicos atmosféricos. Muchas veces, debido a las condiciones climatológicas, se produce una acumulación de elementos en la baja atmósfera lo que provoca enfermedades infecciosas y alergias del sistema respiratorio. Hoy en día, la contaminación del aire es un problema que no solo concierne a las grandes ciudades, sino que afecta de manera global, ya que factores climatológicos influyen en la distribución de la contaminación a otros lugares de la Tierra, como pasó en el accidente de Chernobil donde parte de la radiación acabó en Europa occidental gracias al viento y la lluvia (Staes, 1996).

Tabla 1. Fuentes principales de emisión de los principales elementos de la contaminación atmosférica para la Ciudad de México.

CONTAMINANTE	FUENTE
Monóxido de Carbono	Combustión incompleta de hidrocarburos y sustancias que contienen carbono como la gasolina y el diesel. Incendios
Ozono	Reacciones atmosféricas de hidrocarburos y óxidos de nitrógeno bajo la influencia de la luz solar.
Dióxido de Nitrógeno	Combustión a alta temperatura en industrias y vehículos
Dióxido de Azufre	Combustión de carbón, diesel, combustóleo y gasolina con azufre, procesos industriales y erupciones volcánicas.
Hidrocarburos	Combustión incompleta de sustancias que contiene carbono. Procesamiento y uso de compuestos derivados del petróleo como la gasolina y los solventes orgánicos. Reacciones químicas en la atmósfera, incendios.
Partículas suspendidas	Combustión industrial y doméstica del carbón, combustóleo y diesel, procesos industriales, incendios y erupciones volcánicas.

Fuente: Sistema de Información Atmosférico de la Ciudad de México, 2003 a.

1.2.1 Contaminación atmosférica en la Ciudad de México

La Ciudad de México se encuentra entre las urbes más contaminadas del mundo, sobre todo en lo que a ozono se refiere (United Nations Environment Program –World Health Organization UNEP-WHO, 1992; World Resources Institute, 1998). A finales de los años 80's comenzó a notarse un aumento en la contaminación atmosférica debido a la urbanización y al desarrollo industrial. Actualmente cuenta con un territorio de casi 5000 km² y con la actividad diaria de aproximadamente 20 millones de habitantes (Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática, 2003), 4 millones de vehículos registrados, alrededor de 35,000 industrias, y se consumen 17.8 millones de litros diarios de gasolina, produciendo toneladas de diferentes tipos de emisiones cada año (INEGI, 2003).

Las características geográficas y climatológicas de la Ciudad de México se consideran como uno de los principales factores que causan la acumulación y la poca dispersión de los contaminantes. Los factores determinantes son la altitud, ya que los sistemas de combustión interna operan con menor eficiencia a mayor altitud y emiten por lo tanto una mayor cantidad de contaminantes. A su vez, la latitud ocasiona una radiación solar más intensa lo que acelera la formación fotoquímica de los contaminantes atmosféricos. También las cadenas montañosas y la presencia de vientos ascendentes de circulación cerrada, no permiten la dispersión de los contaminantes por lo que se da un estancamiento de estos (SMAa, 2003). Estas propiedades tan peculiares hacen que la Ciudad de México se caracterice por mantener niveles altos de los contaminantes primarios y secundarios. El ambiente de la Ciudad de México, es por ende, un lugar ideal para que se lleven al cabo millones de reacciones químicas produciendo una cantidad de óxidos y diferentes tipos de partículas (Calderón-Garcidueñas *et al*, 1992; 2001b).

A partir de diciembre de 1994 la Secretaría de Salud estableció las normas oficiales mexicanas para la evaluación de la calidad del aire con respecto al ozono, bióxido de nitrógeno, bióxido de azufre, monóxido de carbono, partículas suspendidas (PM10) y plomo. Estas normas de calidad del aire establecen los niveles máximos permisibles de concentraciones de los contaminantes que no deben de rebasarse para garantizar la protección de la salud de la población. En 32 puntos específicos de la Ciudad de México se colocaron sistemas de monitoreo que cuantifican las 24 horas del día la calidad del aire, los cuales proporcionan los niveles de los contaminantes atmosféricos principales. Así mismo,

la Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA) de la Secretaría del Medio Ambiente (2003a) muestra el total de días del año a los que se ha estado expuesto por arriba de la norma establecida a los contaminantes desde el año 1986 hasta la fecha (Anexos III a-e). Basándose en estos datos los residentes permanentes de la Ciudad de México han estado expuestos en los últimos 17 años el 81.2% de días a concentraciones por encima de la norma al ozono, 1.8% de días al bióxido de azufre, 0.8% de días al monóxido de carbono, 7.6% de días al bióxido de nitrógeno y 13.7% de días a partículas suspendidas (este último sólo contabilizado desde el año 1995).

Los habitantes de la ciudad de México se encuentran por lo tanto, expuestos a concentraciones elevadas de elementos contaminantes como PM10 (partículas de hasta 10 micras), PM25 (partículas de hasta 25 micras), monóxido de carbono (CO), ozono (O₃), dióxido de nitrógeno (NO₂), dióxido de azufre (SO₂) e hidrocarburos (HC) (Berglund *et al*, 1992; Calderón-Garcidueñas *et al*, 2001a) (Tabla 2). El azufre y el formaldehído son contaminantes muy comunes, ya que se encuentran en la gasolina y en el diesel y como un producto de foto-descomposición en el smog. Uno de los elementos más presentes en la atmósfera de la Ciudad de México es el ozono, ya que es un compuesto formado principalmente de las reacciones secundarias de hidrocarburos, liberados por los automóviles y las industrias (Blake & Rowland, 1995). En general, la mayor parte del año los elementos principales de la contaminación se mantienen por arriba de las normas ambientales internacionales y nacionales (Sistema de Monitoreo Atmosférico de la Ciudad de México, SIMA 2003; National Ambient Air Quality Standard, NAAQS). La exposición a estos elementos de la contaminación juegan un papel importante en manifestaciones alérgicas y de enfermedades respiratorias (Schierhorn *et al*, 1999).

Tabla 2. Normas Oficiales Mexicanas, Salud Ambiental (tomado de SIMAT)

CONTAMINANTE	EXPOSICIÓN	
	Concentración y tiempo promedio	Frecuencia máxima aceptable
Ozono	0.11 ppm (1 hora)	1 vez al año en 3 años
Monóxido de Carbono	11 ppm	1 vez al año
Bióxido de Azufre	0.13 ppm (24 horas)	1 vez al año
Bióxido de Nitrógeno	0.21 ppm (1 hora)	1 vez al año
Partículas suspendidas totales	260 µg/m ³ (24 horas)	1 vez al año

Las concentraciones de los compuestos pueden variar según la época del año, las características climáticas (ej. temperatura, humedad, viento) y el tipo de contaminante. Durante la pasada década en la Ciudad de México se han registrado más días con valores de los contaminantes por arriba del valor límite en la época seca-caliente (Marzo-Mayo) y en la seca-fría (Noviembre-Febrero) (SIMAT, 2003). El sur de la Ciudad de México se caracteriza por concentraciones especialmente altas de los elementos antes mencionados, sobre todo de ozono, por lo que las personas estudiadas en esta investigación provenían de esta zona (ver 5.2).

Hoy en día, el número de automóviles e industrias en la Ciudad de México han causado un aumento en los niveles de contaminación, que generalmente se encuentran por arriba de los niveles estándar (Environmental Protection Agency, Estados Unidos; SMA, 2003b). Como consecuencia en el aumento de los tóxicos comenzaron a diagnosticarse un mayor número de enfermedades respiratorias, alergias y congestiones, entre otros problemas en la Ciudad de México (Calderón-Garcidueñas *et al*, 1998; SMA, 2003b).

2. Antecedentes

El epitelio olfativo puede presentar alteraciones debido a una amplia variedad de factores, como lo pueden ser las infecciones virales y bacterianas, enfermedades neurodegenerativas, traumas craneoencefálicos, exposiciones a sustancias químicas y procesos degenerativos por la edad (Clerico *et al*, 2003). Los procesos por los cuales se induce una pérdida del epitelio varían y el grado de daño es específico a cada compuesto químico, a las dosis y según el tipo de células del epitelio dañado. La recuperación del epitelio también varía según el tipo de célula afectada (Moulton, 1974; Hastings & Miller, 2003).

A comienzos de la década de los setenta comenzó a notarse un aumento en la cantidad y complejidad de la contaminación ambiental como resultado del desarrollo industrial y la urbanización en la Ciudad de México. Los síntomas y molestias de los sistemas sensoriales, dolores de cabeza, asma, alergias, rinitis y hasta cáncer nasal, de la faringe y de pulmón comenzaron a ser más comunes (Calderón-Garcidueñas *et al*, 1996; 1998; 1999b; 2000b; 2001a; Doty *et al*, 1988; SMA, 2003b). Asimismo, en diferentes países industrializados, se realizaron estudios en trabajadores de industrias que habían estado expuestos a

concentraciones de destilados de petróleo, dióxido de azufre, cadmio, solventes entre otros químicos encontrándose un aumento en la disfunción olfativa (Cone & Shusterman, 1991; Hastings & Miller, 2003). Más tarde comenzó a reconocerse y a tomarse en cuenta que los factores ambientales que causaban un malestar en los sistemas sensoriales podían ser un comienzo para la generación de efectos adversos más profundos como enfermedades respiratorias (Berglund *et al*, 1992). Se sabe que los elementos químicos tanto naturales como los creados por el hombre son capaces de modificar y dañar los sistemas sensoriales químicos, llegando incluso al grado de destruir los tejidos. Sólo recientemente y gracias a estas observaciones se comenzó a dar una mayor importancia al estudio de los efectos de tóxicos en el olfato, ya que a diferencia de otros sistemas, éste se encuentra expuesto de una forma directa a los contaminantes atmosféricos y a la invasión de virus y bacterias que están en el aire que se inhala (Moulton, 1974). Los contaminantes son capaces de llegar a afectar los sistemas sensoriales a concentraciones por debajo de aquellas en la que los efectos tóxicos ocurren (Berglund *et al*, 1992).

En los últimos años, se han realizado estudios tanto en animales de laboratorio (como lo son roedores y macacos), como con humanos para ver los efectos de diferentes sustancias químicas en los diferentes tipos de epitelio que conforman el sistema respiratorio superior e inferior. Los sujetos experimentales fueron sometidos a cámaras con diferentes concentraciones de las moléculas que son comunes en la contaminación atmosférica para la identificación de los daños. También se ha estudiado el epitelio respiratorio de la cavidad nasal de habitantes de la Ciudad de México encontrando graves daños. Los resultados reportados en los trabajos anteriores muestran daños tanto a nivel del epitelio nasal como del sistema respiratorio de la vía inferior. Sin embargo, el efecto de los compuestos tóxicos y el grado de daño en el sistema olfativo han sido poco estudiados (Hastings y Miller, 2003).

2.1 Efectos de la contaminación en el sistema respiratorio

El estudio de las consecuencias de una exposición diaria a altos niveles de contaminación en el sistema respiratorio y cardiovascular parecen estar tomando considerable importancia en el mundo clínico y epidemiológico (Calderón-Garcidueñas *et al*, 2001b). Una de las evidencias más palpables de estos efectos son estudios que muestran

un aumento en la incidencia de las enfermedades respiratorias como bronquitis, rinitis, asma, alergias, hiperinflamación del pulmón, enfermedades cardiopulmonares y hasta el incremento de los casos de cáncer pulmonar (Calderón-Garcidueñas *et al*, 1998; 1999a; 1999b; 2000a; 2000b; 2001). Los múltiples estudios de daños al sistema respiratorio nos llevan a concluir que la cavidad nasal es muy vulnerable a los elementos tóxicos atmosféricos, por lo que suponemos que el epitelio olfatorio también presente daños.

En el caso de la Ciudad de México se han realizado estudios que demuestran el deterioro sufrido por los mecanismos de defensa del sistema respiratorio debido a la exposición prolongada a los elementos tóxicos de la contaminación. Esto tiene como consecuencia que menos ozono y otros contaminantes gaseoso puedan ser removidos de la cavidad nasal, dejando desprotegido y vulnerable las vías aéreas inferiores y pulmones. Como se mencionó antes, entre un 30 y un 40% de los gases suele ser eliminado en un epitelio funcional, pero una vez provocado un daño mucociliar los gases y elementos tóxicos pueden penetrar tan profundo como los pulmones (Calderón-Garcidueñas *et al*, 2000a; 2001a).

En las últimas décadas se han realizado diferentes estudios para conocer los efectos de los elementos tóxicos en el sistema respiratorio tanto en animales como en humanos. En los experimentos se efectuaron desde autopsias, exámenes citológicos e identificación de cambios histopatológicos, radiografías y hasta la observación de los patrones de respiración. En algunos casos se sometió a los animales a cámaras con un solo agente tóxico atmosférico, o bien, con una combinación de estos, desde niveles bajos hasta niveles por arriba de lo permitido. El tratar de simular el ambiente natural es importante puesto que la combinación de los tóxicos puede tener consecuencias completamente distintas a los efectos de un solo elemento sobre los tejidos, es decir, que la interacción entre los elementos puede ser sinérgica o antagónica (Samet & Lambert, 1991; Mautz *et al*, 2001).

Las diversas investigaciones arrojan resultados muy variados, demostrando que la exposición a la contaminación, predominantemente al ozono y a las partículas, es causa de cambios histopatológicos tanto en perros jóvenes como en perros adultos expuestos toda su vida a la atmósfera de la Ciudad de México (Calderón-Garcidueñas *et al*, 2002). Descubrimientos referentes a cambios histopatológicos de los pulmones incluyen daños en las células epiteliales y endoteliales (este tipo de células son las que recubren los bronquios y bronquiólos y juegan un papel importante en las respuestas inflamatorias de los

pulmones) que tienen como consecuencia la formación de edemas alveolares y subsecuentemente una respuesta inflamatoria crónica del parenquima pulmonar (Calderón-Garcidueñas *et al*, 2001b). La respuesta inflamatoria conlleva una sobreproducción de citocinas que se encargan de la reparación del tejido, de la fibrosis y de la inflamación. Como los habitantes de la Ciudad de México se encuentran expuestos constantemente a la contaminación, los patrones de daño e inflamación del tracto respiratorio son episodios que se repiten frecuentemente, por lo que el epitelio se convierte en una fuente continua de productos pro-inflamatorios. Cuando esto sucede las citocinas alcanzan el sistema circulatorio provocando efectos como la proliferación de células musculares lisas lo que vuelve más rígido a los vasos y consecuentemente una deficiencia en el control de la vasoconstricción, también se da un daño a el miocardio, aumento en la viscosidad de la sangre entre otros efectos que son causantes de muchas enfermedades cardio-pulmonares (Calderón-Garcidueñas *et al*, 2000b).

Se ha observado que hay una correlación en la disminución de la función del pulmón y la exposición al ozono y a las partículas. Los niños que han estado expuestos toda su vida a la contaminación atmosférica presentan cambios pulmonares que pueden ser indicativos de una hiperinflamación pulmonar la que más tarde puede resultar en una obstrucción de las vías aéreas; sobre todo los niños con asma crónico pueden estar en un mayor riesgo de padecer enfermedades de obstrucción de las vías aéreas. La hiperinflamación es el resultado de daños en bronquiolos provocados por el ozono, óxido de azufre, óxido de nitrógeno y partículas. Sin embargo, no se conoce el significado exacto de la hiperinflamación, pero algo seguro es que es un indicador del aumento de las enfermedades respiratorias en la población de la Ciudad de México (Calderón-Garcidueñas *et al*, 2000a).

Los pulmones en desarrollo son potencialmente susceptibles a la exposición de los contaminantes atmosféricos oxidantes. En estudios previos se ha detectado un retraso en la maduración de los pulmones de ratas expuestas 75 días a dióxido de nitrógeno (Tyler *et al*, 1988) así como un crecimiento anormal del pulmón en macacos expuestos al ozono (Calderón-Garcidueñas *et al*, 2000a). Ratas expuestas a contaminantes por un largo periodo presentan enfermedades pulmonares crónicas las cuales son irreversibles una vez que los animales son trasladados a un ambiente con aire limpio (Calderón-Garcidueñas *et al*, 2000b) El número de estudios que reportan anomalías en pulmones provocados por

concentraciones de ozono y otros contaminantes ambientales por encima de las normas establecidas comienzan a ser numerosos.

Estos experimentos se han realizado con diferentes concentraciones (casi siempre una por debajo de la norma, una con concentraciones reales y una con nivel superior a lo establecido), mostrando que la mayoría de las enfermedades se desarrollan a los niveles oficialmente permisibles y con los que vivimos a diario.

2.2 Efectos de la contaminación en el epitelio nasal

Para asegurar que las neuronas olfatorias de la mucosa nasal no se pongan en contacto directo con los agentes nocivos del aire inspirado, el sistema respiratorio y olfativo cuentan con varias defensas. La primera defensa es las terminales nerviosas del nervio trigemino que detecta y responde a los irritantes transmitidos por el aire. Si no es posible alejarse del estímulo, el ritmo de la respiración se altera y minimiza la entrada de los irritantes a los conductos aéreos. Una segunda línea de defensa es la participación de los metabolitos del epitelio los que también producen anticuerpos y proteínas antimicrobianas para poder combatir a los xenobiontes entrantes, así como la sobreproducción de moco. Desafortunadamente, estos mecanismos de defensa para el epitelio olfativo fallan dependiendo de la salud y del ambiente en el que se encuentre el individuo por lo que el epitelio respiratorio y olfativo se ven seriamente dañados (Hastings y Miller, 2003).

Los cambios morfológicos consisten en todas aquellas lesiones que produzcan una modificación en la estructura original del epitelio olfativo o respiratorio. Los daños más comunes producidos por la exposición a la contaminación atmosférica en el epitelio nasal son: la pérdida total o parcial de los cilios, acortamiento de los cilios, necrosis de las células sensoriales, basales y de sostén, displasias, metaplasias e hiperplasias de las células basales y de sostén y la pérdida de cohesión entre células (Calderón-Garcidueñas *et al*, 1992; 1995; 1998; 2001; Schierhorn *et al*, 1999).

El aire inhalado entra en contacto con el epitelio escamoso y el epitelio respiratorio antes de llegar al epitelio olfatorio. Las capacidades metabólicas de cada uno de estos epitelios puede alterar la composición química de las partículas que se encuentran en el aire inhalado, por medio de su propiedades xenobióticas tratando de proteger el tejido circundante o posterior como lo es el epitelio olfativo. Sin embargo, la actividad metabólica

del tejido muchas veces puede resultar en lesiones. En lugar de la protección local, y esto en combinación con la retención de los elementos tóxicos por el epitelio respiratorio pone en mayor riesgo de cambios patológicos y daños a los diferentes tipos celulares que componen la cavidad nasal (Lewis & Dahl, 1995), como por ejemplo, provocando la generación de hiperplasias y metaplasias en las células secretoras (Harkema *et al*, 1987).

Las células de la mucosa nasal parecen reducir los daños producidos por los agentes químicos en los tejidos nasales cuando la exposición al contaminante es breve. Sin embargo, en el caso de la población de México, la exposición es prolongada y constante, por lo que la mucosa en la parte inferior y media de las turbinas presenta características anormales, produciendo un gran flujo de moco y a la larga disminuyendo el grado de defensa, ocasionando enfermedades y malestares (Calderón-Garcidueñas *et al*, 1997).

Uno de los elementos más estudiados en el efecto sobre el epitelio tanto respiratorio como olfativo es el ozono. Este es uno de los contaminantes oxidantes más dañinos dentro de la gran gama de tóxicos atmosféricos y por lo tanto es al que más atención se le presta. Es altamente reactivo e interacciona con una gran variedad de moléculas orgánicas, incluyendo grasas no saturadas, proteínas y ácidos nucleicos. Tanto en el hombre como en animales la exposición corta o prolongada al ozono produce daños significativos en el epitelio nasal, bulbo olfatorio, traquea y bronquios (Harkema *et al*, 1987; Calderón-Garcidueñas *et al*, 1997; Colín-Barenque *et al*, 1999).

Cuando elementos oxidantes como el ozono interaccionan con la mucosa nasal se producen radicales libres intermedios, iniciando cascadas de reacciones que causan alteraciones y daños genéticos como el rompimiento de las hebras de DNA de las células del epitelio respiratorio. La exposición a los agentes mutagénicos y a otros agentes que inhiben la reparación del DNA pueden llevar al desarrollo de cáncer. Se ha notado que hasta las personas recién llegadas a la Ciudad de México comienzan a mostrar daños en el DNA (Calderón-Garcidueñas *et al*, 1999a). Así mismo, se ha visto que muchas otras sustancias químicas que se encuentran en el ambiente pueden inducir diferentes tipos de neoplasias (Reznik, 1990).

Para el ozono también se ha demostrado que produce necrosis y acortamiento de las células ciliadas e hiperplasia de las células de sostén (Calderón-Garcidueñas *et al*, 1997). Asimismo, la exposición a este radical genera un engrosamiento del epitelio nasal, esto se debe a la proliferación de células basales y al aumento de neuronas inmaduras. Después de

un daño, el epitelio respiratorio responde aumentando la proliferación de células basales, pero bajo una exposición crónica y un daño frecuente, el epitelio se vuelve una fuente de productos pro-inflamatorios sobre todo de neutrófilos (leucocitos) (Harkema, 1987; Calderón-Garcidueñas *et al*, 1999b; 2000b). En una investigación realizada por Calderón-Garcidueñas y colaboradores (1995) se demostró en niños, la respuesta inflamatoria nasal principalmente a concentraciones de ozono por más de ocho horas a los niveles atmosféricos por encima de la norma permisible. Este estudio mostró que padecían de una atrofia en la mucosa nasal, la que cubría principalmente las partes laterales de las turbinas medias e inferiores, así como una inflamación severa después de una exposición a niveles superiores a 0.12 ppm. El epitelio respiratorio de la mucosa nasal presentó principalmente un decremento en el número de células ciliadas y de células goblet sobre todo en la parte superficial del epitelio respiratorio de las paredes laterales y de la pared septal entre el epitelio de transición y el respiratorio (Harkeman *et al*, 1987).

Pero no todos los daños mencionados anteriormente se deben al ozono, las lesiones nasales presentadas en los residentes de la Ciudad de México son el resultado de la combinación con otros tóxicos. Todos los químicos inhalados entre los que encontramos formaldehído y cloroformo han demostrado ser sustancias completamente dañinas provocando al epitelio nasal, nuevamente, inflamación, degeneración y necrosis de la superficie epitelial, cambios del epitelio a morfologías de adaptación y hasta carcinomas (Calderón-Garcidueñas *et al*, 1998).

La sobre-exposición al azufre y al formaldehído producen cambios patológicos en el epitelio respiratorio. Las principales propiedades del óxido de azufre son irritantes y provocan un aumento de la secreción de moco, sin embargo, a concentraciones superiores a 1 ppm provoca un deterioro en el flujo de las secreciones nasales (Halpern, 1982). Tóxicos como el formaldehído y dióxido de azufre, causan una formación estructural y funcional anormal en los cilios, por lo que se reduce su movimiento y por lo tanto disminuye la capacidad de eliminación de partículas, (Boat & Carson, 1990; Calderón-Garcidueñas *et al*, 2001b) y a bajas dosis causa rinitis pero también lo asocian con la pérdida de cilios, metaplasias, displasias e hiperplasias de las células respiratorias. Tanto el formaldehído como el acetaldehído y compuestos alcalinos inducen tumores nasales. Los elementos irritantes causan inflamación, hiperplasias, metaplasias y displasias del epitelio nasal tanto en animales de laboratorio como en humanos (Harkema *et al* 1987).

Los resultados más sorprendentes son las severas alteraciones ultra-estructurales en la morfología de las células ciliadas de la mucosa nasal, en donde se encuentran secciones de células escamosas metaplásticas que remplazan al epitelio mucociliar lesionado en las turbinas inferiores y medias. El porcentaje de alteraciones de las células ciliadas es mayor a un 40% en los niños de la Ciudad de México (Calderón-Garcidueñas *et al*, 1995). Si bien los contaminantes causan graves daños en el epitelio respiratorio nasal que es la primera defensa del sistema respiratorio, el epitelio olfativo se puede ver igualmente afectado debido a que los elementos ya no son retenidos de una forma eficiente, lo que permite el paso de los agentes tóxicos hasta las zonas más internas de la cavidad nasal.

2.2.1 Cambios morfológicos en el epitelio olfativo

La mayor parte de los estudios se han realizado en el epitelio respiratorio, o caen en la generalidad del epitelio nasal. Poco se ha investigado de los efectos de la contaminación en la morfología del epitelio olfativo. A pesar de que es sabido que los solventes orgánicos industriales pueden causar una reducción en la sensibilidad del olfato, las investigaciones relacionadas con la contaminación atmosférica y el epitelio olfativo en específico son pocos. Algunos de los resultados de tales investigaciones muestran que también existen daños estructurales en el epitelio olfativo y en sus funciones debido a la exposición a solventes orgánicos como lo es el estireno y tolueno. Una exposición a estos agentes por un tiempo corto causa daños severos en los cilios olfatorios y un aumento en las secreciones de las células de sostén (Ekblom *et al*, 1984).

Los experimentos realizados con tóxicos como el éter y cloroformo, que a pesar de no ser elementos principales de la contaminantes atmosférica, muestran la destrucción de los cilios olfatorios. El éter, también es capaz de eliminar la actividad eléctrica del epitelio olfativo que produce los potenciales de acción como respuesta general a las moléculas odoríferas (Ai & Takagi, 1963).

Una variedad de irritantes inhalados producen lesiones con un gradiente de daño anterior a posterior. Esto se estudió en ratas con irritantes como amoniaco y dióxido de azufre los que producen daños que van desde hiperplasias hasta necrosis (Ai & Takagi, 1963).

Gases como el bromometano y el dichlobenil, que son utilizados en pesticidas, también inducen daños severos en el epitelio olfativo. Una exposición aguda puede llevar hasta la necrosis. Así mismo, provocan metaplasia respiratoria, es decir que el epitelio olfativo es convertido a epitelio respiratorio (Hurt et al, 1988; Brandt et al, 1990).

Cuando se da la degeneración del epitelio olfativo se produce una pérdida de cilios olfatorios, por lo que las células de soporte y los conductos de las glándulas de Bowman se exponen directamente con el medio ambiente (Morrison & Constanzo; 1992b) causando muchos de los problemas mencionados anteriormente en ese tipo de células. Cuando el daño llega hasta las glándulas de Bowman la regeneración del epitelio se da de una forma más lenta, ya que los ductos de estas glándulas son indispensables en la eficiencia y en la regeneración completa del epitelio (Hastings & Miller, 2003). Brandt y colaboradores (1990) proponen que lesiones severas en las glándulas de Bowman pueden conducir a alteraciones en la comunicación con el epitelio subyacente lo que conlleva una degeneración y necrosis del epitelio.

La determinación de los efectos de los tóxicos en el epitelio olfativo es una tarea difícil, en el caso de los humanos son unos cuantos centímetros de epitelio los que deben de ser examinados, pero su inaccesibilidad, su distribución irregular y los riesgos quirúrgicos han dado como resultado que pocas biopsias se hayan realizado para observar los efectos en este epitelio (Hastings & Miller, 2003).

Los cambios en el epitelio nasal expuestos anteriormente tanto en animales como en la población de la Ciudad de México, se atribuyen en su mayoría a la exposición crónica y constante a la contaminación atmosférica que no permite periodos de recuperación. Estos cambios morfológicos constantes pueden estar afectando de una manera seria la función olfativa.

2.2.2 Cambios en la función del olfato

La función del epitelio olfativo depende de varios factores, algunos de ellos son las células sensoriales, la secreción de moco y la irrigación sanguínea.

La sensibilidad para percibir y distinguir olores y el grado de daño y/o pérdida de la función olfativa al momento de estar expuesto a elementos tóxicos, varía de sujeto a sujeto. Los cambios funcionales del olfato consisten en una disminución o pérdida total en la

capacidad de la detección y discriminación de los olores. Los compuestos tóxicos pueden afectar la función del olfato indirectamente causando irritación en los conductos nasales, bloqueando así, el flujo del aire al epitelio olfativo (Reznik, 1990; Hastings & Miller, 2003), o bien directamente alterando la posibilidad de un funcionamiento adecuado del epitelio olfativo (Hastings & Miller, 2003). La pérdida del olfato puede variar e ir desde una agnosia o pérdida parcial, hasta una anosmia o pérdida total (Murphy *et al*, 2003). A pesar de que la anosmia puede ocurrir por la exposición a compuestos tóxicos, la hiposmia, que es el decremento en la sensibilidad, es lo más frecuente (Hastings y Miller, 2003).

Las alteraciones funcionales del olfato debidas a los elementos tóxicos que se encuentran en el aire inhalado han sido un problema que se ha planteado particularmente desde hace algunos años. A principios del siglo XX el azufre de zinc era utilizado para la irrigación de la nariz para la supuesta prevención de los ataques de virus y bacterias al cerebro. En los pacientes tratados con esta sustancia se observó el desarrollo de anosmia (Menco & Morrison, 2003). Igualmente, muchos de los primeros casos de pérdida o disminución de la función del olfato y molestias nasales se reportó en personas expuestas crónicamente y a concentraciones elevadas a sustancias de uso industrial como son: el dióxido de azufre, destilados de petróleo, cadmio, plomo, cromo, mercurio, compuestos no metálicos, solventes y polvo, entre otros elementos y metales (Schiffman & Nagle, 1992; Hastings & Miller, 2003). Muy por debajo de los daños ocasionados por una exposición directa y continua, se observa pérdida de la sensibilidad en fumadores crónicos y pasivos (Ekblom *et al*, 1984; Doty *et al*, 1988; Berglund *et al*, 1992; Schiffman & Nagle, 1992).

Es importante hacer hincapié en que el daño fisiológico y anatómico por los contaminantes no necesariamente debe tener como consecuencia un daño funcional mayor. Se han reportado varios casos en los que se han observado metaplasias, sin embargo no la disminución del sentido del olfato (Schiffman & Nagle, 1992). Algunos de los contaminantes atmosféricos son muy irritantes, y pueden contribuir al aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, alteraciones de las secreciones de las glándulas y del fluido nasal. A pesar de que los irritantes afectan funciones vitales de elementos de la cavidad nasal no todos conllevan a la pérdida del olfato. A diferencia de ellos, se ha demostrado en elementos que no pertenecen a la lista de contaminantes atmosféricos los solventes además de dañar los quimiorreceptores si conllevan a una pérdida del olfato (Schiffman & Nagle, 1992).

Se cree que los contaminantes pueden causar daños en los quimiorreceptores alterando la generación y transmisión de las señales eléctricas en las células, interrumpiendo la estabilidad de los lípidos en los receptores de las membranas por medio de la modificación de los canales iónicos o bien por la modificación de los segundos mensajeros. Un mal funcionamiento en el sistema mucociliar o bien en los receptores membranales de los cilios puede tener como efecto secundario una disminución y en algunos casos hasta la pérdida en la capacidad de percepción de los olores (Schiffman & Nagle, 1992).

Ahora se sabe que el epitelio olfativo se ve dañado por la gran concentración de tóxicos. Hay que hacer hincapié en que hasta ahora los datos documentados de anosmia parcial o severa se deben a exposiciones casi siempre de elementos tóxicos específicos en altas concentraciones, donde se ven cambios extremos en la función olfativa. Pero son pocos o casi nulos los estudios de los posibles efectos de la contaminación atmosférica a largo plazo, donde se tome en cuenta las concentraciones y las combinaciones de los contaminantes a los que se está expuesto diariamente en una ciudad con altos niveles de contaminación atmosférica como lo es la Ciudad de México.

3. Objetivo

Determinar si las personas expuestas constantemente a la contaminación atmosférica del sur de la Ciudad de México presentan una disminución en la sensibilidad del olfato.

4. Predicciones

Los residentes permanentes de la Ciudad de México mostrarán un umbral de detección de olores mayor que los residentes permanentes del Estado de Tlaxcala, el cual es geográfica y culturalmente similar pero con una atmósfera menos contaminada.

Los residentes permanentes de la Ciudad de México tendrán un menor número de respuestas correctas en la prueba de discriminación entre sustancias odoríferas similares que los residentes permanentes del Estado de Tlaxcala.

Los residentes permanentes de la Ciudad de México tendrán una menor capacidad de reconocimiento de los olores que los residentes permanentes del Estado de Tlaxcala.

5. Metodología

5.1 Áreas de estudio

El estudio se llevó a cabo en dos grupos de sujetos; un grupo experimental compuesto por residentes de larga permanencia en la Ciudad de México y un grupo control constituido por residentes de larga permanencia en el Estado de Tlaxcala (Fig. 7).

La Ciudad de México se encuentra en un valle rodeado por montañas y sus partes planas se encuentran alrededor de los 2,250 m SNM que se extienden aproximadamente por unos 4925 km² (INEGI, 2003). Cuando se habla de la Ciudad de México se toma en cuenta las 16 delegaciones del Distrito Federal y 34 municipios conurbados del Estado de México. El área de estudio se sitúa entre las coordenadas 19°03' y 19°54' de latitud norte y entre 89°38' y 99°31' de longitud oeste; cuenta con un clima templado subhúmedo con lluvias en verano, con una temperatura promedio anual entre los 18° a 22° C y con una precipitación promedio anual de 600 mm (INEGI, 2003). Es una ciudad con aproximadamente 20 millones de habitantes, con cuatro millones de automóviles y una gran actividad industrial que principalmente se desarrolla en los municipios conurbados al norte de la ciudad. Sin embargo, la parte sur poniente es la más contaminada, debido a que las corrientes de viento dominantes desplazan la mayor parte de las emisiones hacia el sur (SMA, 2003a). Las características climáticas y los factores geográficos crean del valle un lugar ideal para que se lleven al cabo una gran variedad de reacciones fotoquímicas que dan como resultado compuestos tóxicos y partículas oxidantes, por lo tanto es idóneo para el estudio de los efectos de la contaminación en el olfato humano.

Se seleccionó como región control el Estado de Tlaxcala, ya que las características como la altitud y el clima son muy semejantes a la Ciudad de México. El Estado de Tlaxcala se encuentra entre las coordenadas 19°44' y 19°06' de latitud norte y 97°38' y 98°43' de longitud oeste, cuenta con una población aproximada de 960,000 habitantes y su capital se encuentra a 2,240 m SNM. La temperatura promedio anual fluctúa entre los 18° y 22° C con una precipitación promedio anual de 800 mm (INEGI, 2003). Estudios histológicos en perros han demostrado que Tlaxcala es un buen lugar control, ya que los perros residentes no muestran daños pulmonares o cardiacos debido a problemas de contaminación en comparación con aquellos procedentes de la Ciudad de México.

(Calderón-Garcidueñas *et al*; 2002). La información de los niveles de contaminantes atmosféricos para el estudio realizado por Calderón-Garcidueñas y colaboradores (2002) fue obtenido de la Subsecretaría de Ecología.

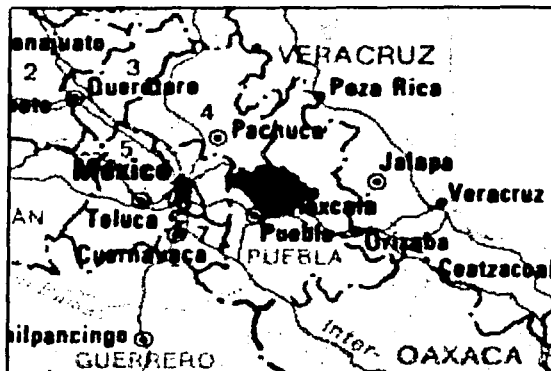


Figura 7. Mapa donde se muestra la Ciudad de México (rojo) y el Estado de Tlaxcala (verde).

5.2 Sujetos

La investigación se realizó con voluntarios a los que se informó previamente los objetivos del estudio para obtener su consentimiento (Anexo I). El grupo experimental consistió en 82 individuos (47 mujeres y 35 hombres) que hubiesen trabajado y habitado en las delegaciones del sur poniente de la Ciudad de México por lo menos los últimos 15 años (38 ± 11) Este grupo se dividió en cuatro grupos de edades (Tabla 3).

El grupo control fue formado por 86 sujetos (47 mujeres y 39 hombres), que llevasen viviendo por lo menos los últimos dos años (30 ± 15) en el Estado de Tlaxcala. Al igual que el grupo de la Ciudad de México se dividieron según las edades (Tabla 3). Se trató de obtener el mismo número de sujetos por población equilibrando además el número de mujeres y hombres entre los grupos de edades de la Ciudad de México y Tlaxcala.

Los sujetos reclutados en ambas poblaciones fueron profesionistas y estudiantes con un estatus socioeconómico semejante. El 26% de los sujetos de la Ciudad de México y el

9% de los de Tlaxcala eran fumadores. Ninguno de los sujetos de ambas poblaciones reporto haber estado expuesto a sustancias tóxicas ambientales adicionales a las de la contaminación atmosférica, por ejemplo, en sus lugares de trabajo.

Tabla 3. Número de sujetos de ambas poblaciones según la edad

Edades (años)	No. sujetos de la Ciudad de México		No. de sujetos de Tlaxcala	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
20-29	10	14	11	13
30-39	11	11	13	15
40-49	15	7	12	8
50-63	11	3	11	3
Total por género	47	35	47	39
TOTAL	82		86	

5.3 Pruebas de capacidad olfativa

Los voluntarios fueron sometidos a tres tipos de pruebas: la primera formada por las pruebas de umbral de detección, umbral de primera calidad y umbral de reconocimiento; la segunda fue la prueba de capacidad de discriminación y por ultimo la prueba de capacidad de identificación de sustancias por el olor. Los estímulos presentados fueron bebidas de uso cotidiano como lo es jugo de naranja, café, atole de cajeta y agua de horchata. Ya que los olores están formados por una combinación compleja de moléculas y dada la importancia de la experiencia en la percepción olfativa (Hudson, 1999), este estudio se realizó con sustancias de uso cotidiano para investigar la percepción dentro de un contexto natural. Por otro lado, estas sustancias son conocidas y consumidas en toda la gama de edades, en ambos géneros y en ambas áreas de estudio, de esta manera evitando las posibles diferencias culturales.

Todas las sustancias fueron presentadas en botellas de polietileno de alta densidad de 250 ml equipadas con una fina boquilla, las cuales son fáciles de manejar y oprimir para dirigir el olor de una manera directa (Fig. 8). En cada botella se colocaron 25 ml de cada sustancia presentada (ver 5.5).

Las pruebas se realizaron en los meses de marzo a julio de 2003, intercalando los días de prueba en el Estado de Tlaxcala y en la Ciudad de México. Las pruebas se realizaron a lo largo del día abarcando horarios desde las nueve de la mañana hasta las nueve de la noche.



Figura 8. Sujeto realizando las pruebas de olfato

La parte preliminar a las pruebas consistió de preguntas personales seguida por una breve prueba de identificación por olor de tres sustancias (fresa, jamaica, y mango) en concentraciones notoriamente por arriba del umbral de detección (Anexo IIa). Así las sustancias fueron usadas como incentivo para las pruebas posteriores, y además para controlar que el sujeto fuera capaz de percibir olores, alentándolo para las siguientes pruebas. También se tenía como objetivo que el sujeto se acostumbrase al procedimiento y al modo de la presentación de las sustancias.

En la segunda parte se realizaron dos pruebas con diferentes sustancias. En ambas se determinó el umbral de detección, el umbral de calidad (cuando se designa por primera vez una calidad de olor a la sustancia) y el umbral de identificación; la primera con café y la segunda con jugo de naranja (ver 5.5). La prueba de café se realizó con 10 concentraciones que iban en aumento y la de naranja con 11 concentraciones (ver 5.5) (Anexo IIb). La prueba consistió en presentar las sustancias en orden ascendente junto con dos botellas control que contenían la misma cantidad de agua (25ml). Para iniciar se presentó la botella

con la concentración más baja junto con las dos botellas control, pidiendo que se indicara la botella que contuviera algún olor. Si la respuesta era incorrecta se presentaban nuevamente las dos botellas con agua más la botella de la siguiente concentración del estímulo. Así se fueron presentando las concentraciones ascendentes hasta que el individuo señalase la botella correcta. Después de una respuesta positiva se presentaban nuevamente dos concentraciones por debajo de la detectada, presentado de nuevo las tres botellas para que se indicara la detección, hasta que el acierto fuera comprobado tres veces, o bien, si la respuesta era negativa, se aumentaba la concentración siguiendo el mismo procedimiento. Una vez determinado el umbral de detección, que es la concentración más baja en la que el estímulo es perceptible, sin el reconocimiento de la sustancia, se presentaron concentraciones crecientes sin control. Se determinó el umbral de primera calidad, aquella concentración a las que el sujeto logro nombrar alguna cualidad de la sustancia, independientemente de si la respuesta era correcta o no, y el umbral de reconocimiento que es la concentración a la que la sustancia presentada era identificada de manera adecuada.

En seguida se realizó una prueba de discriminación, que consistió en la identificación de la sustancia diferente dentro de una misma serie, es decir, se presentaron tres botellas, dos de ellas con la misma sustancia y una diferente. Se utilizó agua de horchata (H) y atole de cajeta (C). Las dos combinaciones HHC y CCH se presentaron cinco veces de una manera aleatoria, dando un total de 10 pruebas de discriminación (ver 5.5) (Anexo IIb).

Al finalizar, se pidió la identificación de las sustancias utilizadas para las pruebas de umbrales y de discriminación: café, naranja, cajeta y horchata. Para la identificación de la naranja y café se presentaron los estímulos más concentrados de los utilizados en la prueba de umbrales. Así mismo, se preguntaron cuestiones relacionadas con el hábito y uso de estas bebidas expuestas a lo largo de la vida del individuo (Anexo IIc).

El tiempo transcurrido entre la presentación de los estímulos dentro de las tres pruebas fue aproximadamente de 20 segundo entre cada uno. Mientras que el tiempo transcurrido entre prueba y prueba fue de 40 segundos aproximadamente.

Todas las pruebas realizadas en el Estado de Tlaxcala y el 80% de la Ciudad de México fueron conducidas en un su totalidad por el autor, el resto de las pruebas se llevaron al cabo por dos estudiantes de medicina sensibilizados.

5.4 Elaboración de los estímulos

Para la elaboración de las concentraciones se realizaron varios estudios piloto, en los que se buscaron las concentraciones adecuadas y donde fuera posible la detección y discriminación de las sustancias. Las concentraciones para las pruebas se realizaron a partir de una concertación base que fue la misma en ambas poblaciones, es decir que se prepararon del mismo lote del producto correspondiente.

Concentraciones de fresa, jamaica y mango

Se pesaron 0.06 g de polvo de fresa (Clight[®] - Kraft), 0.16 g de polvo de jamaica (Clight[®] - Kraft) y 0.10 g de polvo de mango (Tang[®] - Kraft). Cada uno se diluyó en 25 ml de agua y se vació en las botellas de polietileno de 250 ml.

Concentraciones de naranja

Se disolvieron 5 g de polvo de naranja (Clight[®] - Kraft) en 25 ml de agua para formar la base (stock). De esta concentración se tomó 1 ml el cual se añadió a 30 ml de agua, lo que daba la dilución más concentrada. Para la segunda concentración, se tomaron 0.60 ml de base y se agregaron a 30 ml. La tercera fueron 0.60 ml de la segunda, es decir que en lugar de ser la mitad de la anterior era 3/5 más diluida, y así sucesivamente hasta obtener 11 diluciones. De esta forma el aumento de una concentración a la siguiente se dio de una forma logarítmica. De cada dilución se tomaron 25 ml que fueron vaciados en las botellas de polietileno de alta densidad de 250 ml.

Concentraciones de café

Se diluyeron 3 g de café soluble (Nescafé Clásico[®]- Nestlé) en 50 ml de agua para formar la base. De esta concentración base se tomó 1 ml el cual se añadió a 30 ml de agua, lo que daba la dilución más concentrada. Para la segunda concentración se tomaron 0.5 ml de base y se añadieron de nuevo a 30 ml, obteniendo una concentración de la mitad de la primera. La tercera fue la mitad de la segunda y así sucesivamente hasta obtener 10 diluciones en total. Como para la naranja, de cada dilución se tomaron 25 ml que fueron vaciados en las botellas de polietileno de 250 ml.

Las diluciones del olor a naranja y a café no se realizaron de la misma forma, ya que el comportamiento de las sustancias no era el mismo, por lo que no se podría haber creado una secuencia suave y gradual en el aumento de las concentraciones; de esta forma se evitó que hubiese un cambio abrupto entre una concentración y la siguiente.

Concentraciones de atole de cajeta y agua de horchata

Se pesaron 0.11 g de atole de cajeta (Maizena[®]) y 0.08 g de horchata (Frescogary[®]-D'gari) y cada una se diluyó en 25 ml de agua. Estas concentraciones se vaciaron en las botellas de 250 ml. Para estas concentraciones se elaboraron dos botellas de cada una, ya que fueron utilizadas en la prueba de discriminación donde era necesario presentar dos con un mismo olor junto a una tercera diferente.

Todos los estímulos se preparaban el mismo día de las pruebas procurando que no se usaran después de cinco horas de preparadas.

5.5 Análisis estadístico

No se hallaron diferencias en la percepción entre los géneros de ambas poblaciones, por ello, al presentar los resultados y elaborar los gráficos se optó por agrupar a hombres y mujeres. Para la comparación entre las dos poblaciones en las pruebas de identificación de sustancias al principio y al final de sesión se utilizó la prueba estadística Mann-Whitney, ya que los datos fueron no paramétricos.

Para la comparación entre las poblaciones en las pruebas de umbral de detección, de calidad y de reconocimiento para el café y la naranja, se realizaron pruebas de ANOVA de dos vías seguidas por pruebas post-hoc de t-student para la comparación entre los grupos de edades de cada población, ya que los datos fueron paramétricos.

En las comparaciones entre las dos poblaciones en la prueba de discriminación de olores se usó el análisis estadístico ji-cuadrada, ya que los datos fueron no paramétricos y donde sólo hubo dos categorías de respuestas, correctas e incorrectas.

Todas las pruebas estadísticas fueron de una sola cola, ya que era esperado que en todas las pruebas los sujetos de la Ciudad de México mostraran un rendimiento más bajo que los de Tlaxcala. Asimismo, en todas las pruebas se utilizó un nivel de significancia de 0.05.

6. Resultados

6.1 Prueba preliminar

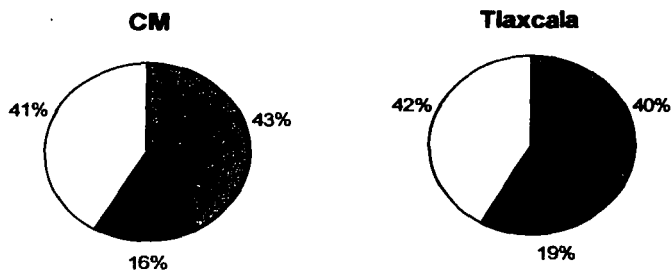
Inicialmente, se efectuaron pruebas preliminares de reconocimiento de olores, con el propósito de comprobar que tanto los individuos de la Ciudad de México como de Tlaxcala, fueran capaces de percibir olores, (i.e. que no fueran anósmicos), para ello se utilizaron tres sustancias comunes de uso cotidiano fácilmente perceptibles: fresa, jamaica y mango. La prueba también tenía como objetivo familiarizar a los individuos con el manejo de las botellas presentadas.

Todos los sujetos (82 para la Ciudad de México y 86 para el Estado de Tlaxcala) fueron capaces de percibir los tres estímulos presentados e identificaron por lo menos uno de los tres estímulos correctamente. También se buscó establecer si existían diferencias significativas entre las dos poblaciones en relación con la habilidad para la identificación de olores. Para ello se dividieron las respuestas en tres categorías, asignando la siguiente puntuación: correctas (2), similares (1) (cuando la calidad asignada era semejante a la identificación correcta), e incorrectas (0). Las puntuaciones obtenidas se usaron para comparar el desempeño entre las dos poblaciones por medio de la prueba estadística de Mann-Whitney (corregida para ligas). Como puede observarse en la Figura 9 la identificación para la fresa por parte de los habitantes de ambas poblaciones no difirió significativamente ($U=3453$, $n_1=82$, $n_2=86$, $p=0.41$). Tampoco hubo diferencias significativas en el reconocimiento del mango ($U=3122$, $n_1=82$, $n_2=86$, $p=0.10$). Sin embargo, en el caso de la jamaica sí hubo una diferencia significativa ($U=2955$, $n_1=82$, $n_2=86$, $p=0.03$), donde los individuos de la Ciudad de México obtuvieron un menor porcentaje de respuestas incorrectas que la población de Tlaxcala.

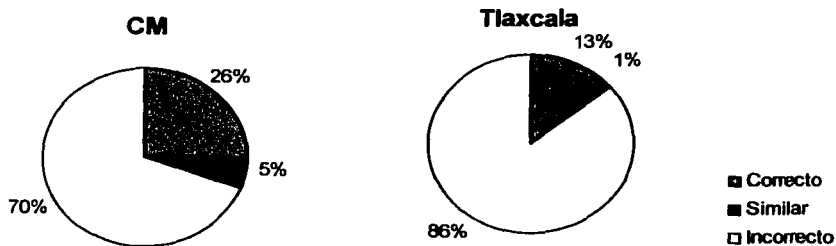
6.2 Pruebas de umbral de detección, de primera calidad y de reconocimiento

Una de las pruebas clásicas utilizadas para la evaluación de la sensibilidad olfativa es por medio de la determinación de la concentración mínima a la que una sustancia puede

FRESA



JAMAICA



MANGO

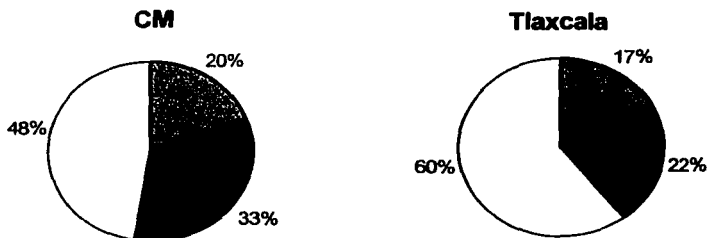


Figura 9. Reconocimiento de los estímulos en la prueba preliminar. Porcentajes de respuestas correctas, similares e incorrectas de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala para la identificación de las tres sustancias usadas.

ser detectada o identificada. El siguiente paso fue determinar, tanto para el olor de naranja como para el olor de café, la concentración mínima a la que los sujetos eran capaces de percibir el estímulo, el umbral en el que los sujetos pudieran mencionar una primera calidad del olor y el umbral para el reconocimiento correcto del estímulo por su olor.

Los habitantes del Estado de Tlaxcala detectaron la presencia de olor a naranja a concentraciones significativamente más bajas que la población de la Ciudad de México. Ambas poblaciones mostraron un decremento en los umbrales de detección en función de la edad (lugar: $F_{(1,160)} = 20.1, p < 0.0001$; edad: $F_{(3,160)} = 9.77, p < 0.0001$; interacción: $F_{(3,160)} = 4.17, p < 0.007$) (Figs. 10 y 11). Las pruebas t realizadas para la comparación entre los mismos grupos de edades de las dos poblaciones mostraron que hubo una diferencia significativa ($p < 0.001$) entre todos los grupos a excepción del grupo de 50-63 años (Fig. 11).

Los sujetos de Tlaxcala fueron capaces de describir al menos vagamente la calidad de la sustancia oída a una menor concentración que los de la Ciudad de México. En este caso también hubo un incremento consistente y significativo en los umbrales conforme el aumento de la edad de los sujetos de ambas poblaciones (lugar: $F_{(1,160)} = 7.50, p < 0.007$; edad: $F_{(3,160)} = 8.25, p < 0.0001$; interacción: $F_{(3,160)} = 1.60, p > 0.191$) (Figs. 12 y 13). Sin embargo, las pruebas post-hoc de t -student analizando los mismos grupos de edades, mostraron que sólo los grupos entre las edades de 30-39 y 40-49 presentaron diferencias significativas ($p < 0.001$) (Fig. 13).

Finalmente, como se observa en la Figura 14, el umbral de reconocimiento de la naranja fue significativamente menor en los individuos de Tlaxcala en comparación con los de la Ciudad de México (lugar $F_{(1,160)} = 7.47, p < 0.007$; edad: $F_{(3,160)} = 7.63, p < 0.0001$; interacción: $F_{(3,160)} = 0.32, p < 0.814$). El análisis por grupos de edades muestra que entre ningún grupo hubo diferencias significativa a excepción del grupo de edades 40-49 ($p < 0.001$) (Fig. 15). Analizando la habilidad de los sujetos para la identificación de naranja se observa que no hubo una diferencia significativa entre las dos poblaciones ($U=3518, n_1=82, n_2=86, p = 0.49$) (Fig. 22).

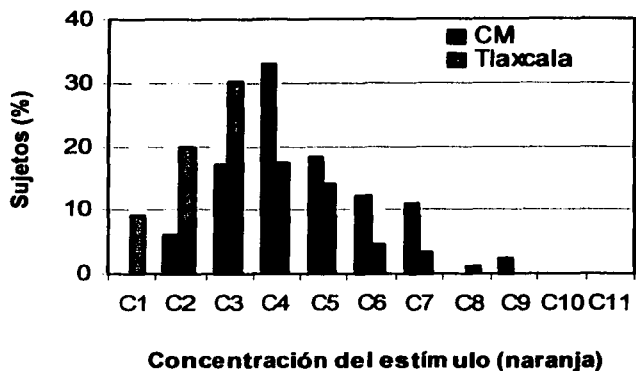


Figura 10. Umbral de detección para el olor naranja. Porcentajes de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala detectando el olor en las diferentes concentraciones del estímulo (en orden ascendente de izquierda a derecha).

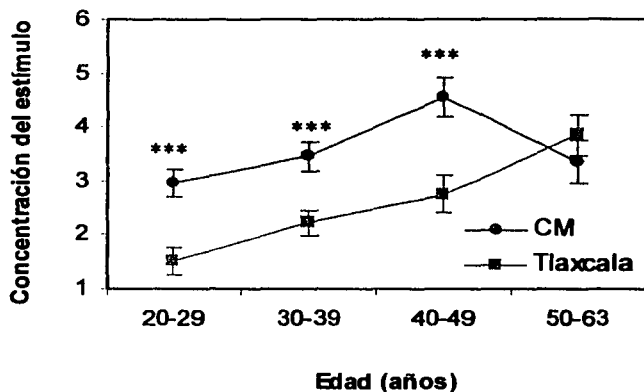


Figura 11. Umbral de detección para la naranja por grupos de edades de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala. Se muestran las medias \pm EE. Los asteriscos indican el grado de diferencia significativa entre cada grupo de edad (*t*-student; *** $p < 0.001$)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

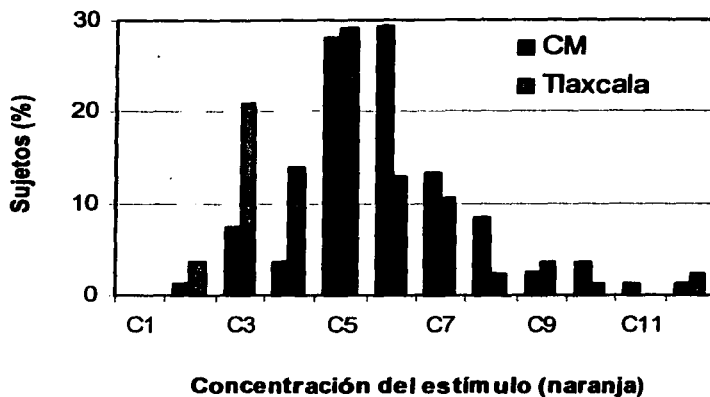


Figura 12. Umbral de primera calidad para el olor naranja. Porcentajes de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala al describir una primera calidad al estímulo en las diferentes concentraciones (en orden ascendente de izquierda a derecha). NR- Sujetos incapaces de calificar cualitativamente el estímulo.

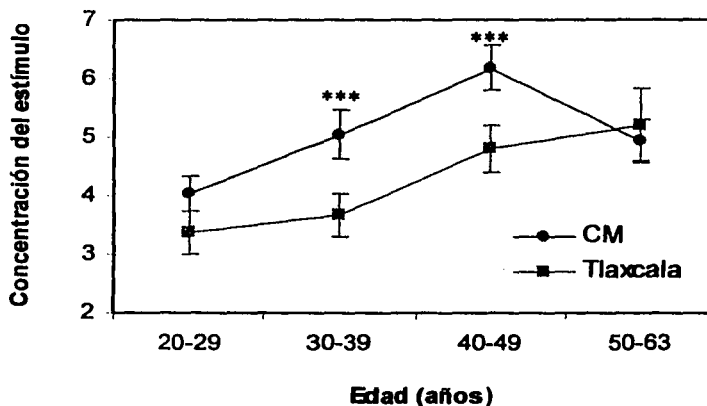


Figura 13. Umbral de primera calidad para la naranja por grupos de edades de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala. Se muestran las medias \pm EE. Los asteriscos indican el grado de diferencia significativa entre cada grupo de edad (*t*-student; *** $p < 0.001$).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

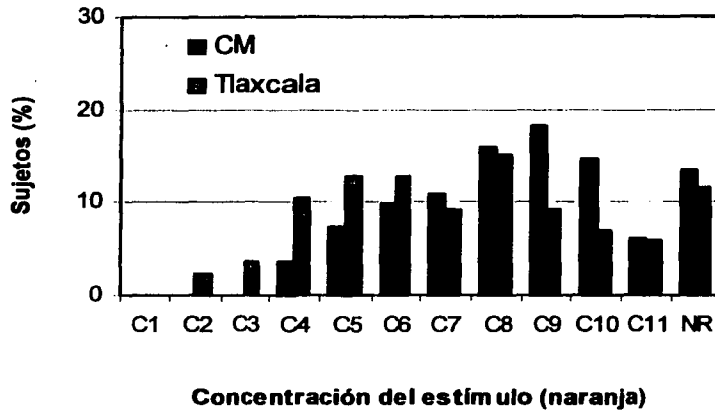


Figura 14. Umbral de reconocimiento para el olor naranja. Porcentajes de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala capaces de identificar correctamente el olor en las diferentes concentraciones (en orden ascendente de izquierda a derecha). NR- Sujetos incapaces de reconocer correctamente el estímulo.

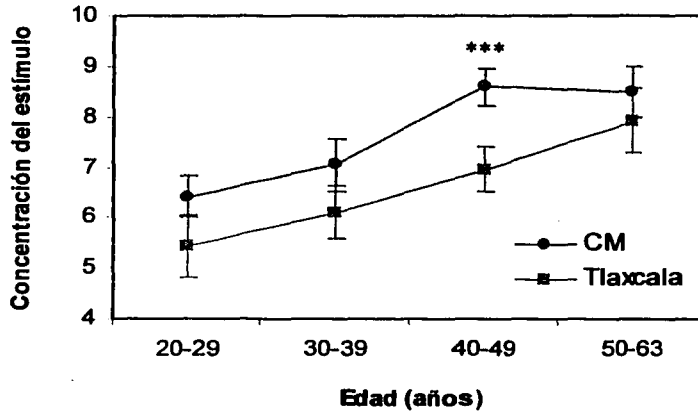


Figura 15. Umbral de reconocimiento para la naranja por grupos de edades de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala. Se muestran las medias \pm EE. Los asteriscos indican el grado de diferencia significativa entre cada grupo de edad (*t*-student; *** $p < 0.001$).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Posteriormente se realizó el experimento con café, elaborándose gráficas y análisis estadísticos como se hizo para las concentraciones de naranja. Los resultados mostraron que, al igual que para el experimento de umbral de detección de naranja, en el caso del café se encontraron diferencias significativas donde la población de Tlaxcala detectó a concentraciones más bajas que los de la Ciudad de México. Una vez más, en ambas poblaciones se observó un decremento en los umbrales de detección conforme aumentó la edad (lugar: $F_{(1,160)} = 5.07, p < 0.026$; edad: $F_{(3,160)} = 9.57, p < 0.0001$; interacción: $F_{(3,160)} = 2.49, p < 0.062$) (Fig. 16). De la misma manera, como para las pruebas de naranja, se realizó un análisis por edades entre la Ciudad de México y Tlaxcala. Entre los primeros dos grupos de edades hubo diferencias significativas ($p < 0.01$) donde los sujetos de Tlaxcala percibieron el estímulo a concentraciones más bajas que los de la Ciudad de México. En comparación, los últimos dos grupos no mostraron una diferencia significativa en la detección del estímulo (Fig. 17).

Los resultados para el umbral de primera calidad para el café no mostraron una diferencia significativa entre las dos poblaciones, pero por grupos de edades sí, en donde hubo un decremento consistente en el desempeño en relación a la edad (lugar: $F_{(1,160)} = 1.12, p < 0.291$; edad: $F_{(3,160)} = 9.69, p < 0.0001$; interacción: $F_{(3,160)} = 1.20, p < 0.31$) (Fig. 18). Para el análisis por grupos de edades no hubo una diferencia significativa a excepción de la presentada entre los sujetos de las edades de 30-39 años donde los del Estado de Tlaxcala mostraron un mejor desempeño ($p < 0.01$) (Fig. 19).

Por último, el análisis para la prueba umbral de reconocimiento para el café muestra que no hubo una diferencia significativa entre los sujetos de Tlaxcala y los de la Ciudad de México, pero sí lo hubo entre los grupos de edades, en donde es claro que conforme el aumento en la edad se dió un decremento en el umbral de reconocimiento (lugar: $F_{(1,160)} = 0.55, p < 0.46$; edad: $F_{(3,160)} = 5.65, p < 0.001$; interacción: $F_{(3,160)} = 0.45, p < 0.72$) (Fig. 20). Como se ve en la Figura 21, no hubo diferencias significativas entre ninguno de los grupos de edades ($p > 0.05$). La prueba de Mann-Whitney tampoco mostró diferencias significativas entre las respuestas dadas en el reconocimiento del café por las dos poblaciones ($U = 3145, n_1 = 82, n_2 = 86, p = 0.11$) (Fig. 22).

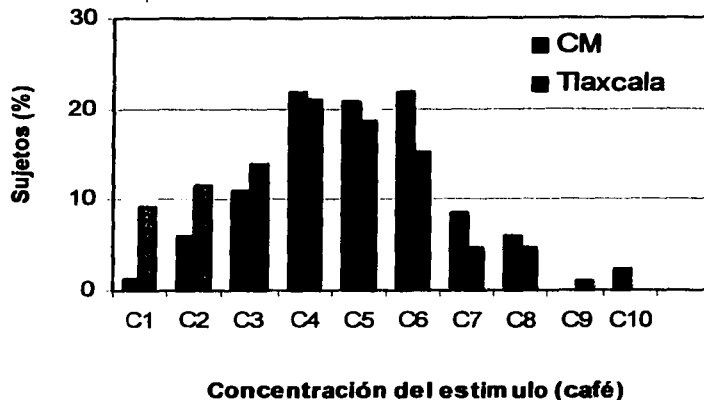


Figura 16. Umbral de detección para el olor café. Porcentajes de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala en su detección del olor en las diferentes concentraciones del estímulo (en orden ascendente de izquierda a derecha).

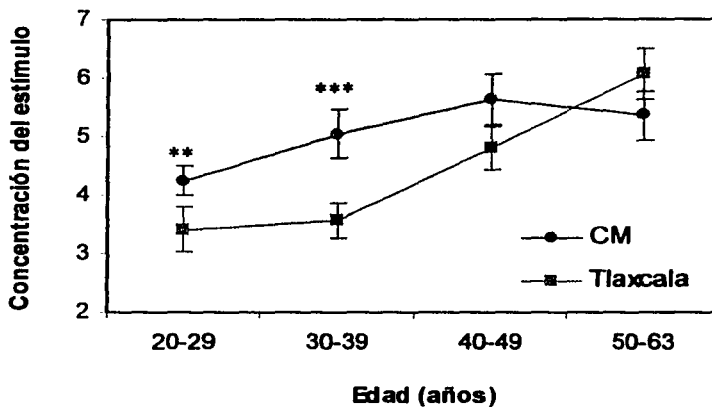


Figura 17. Umbral de detección para el café por grupos de edades de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala. Se muestran las medias \pm EE. Los asteriscos indican el grado de diferencia significativa entre cada grupo de edad (*t*-student; *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

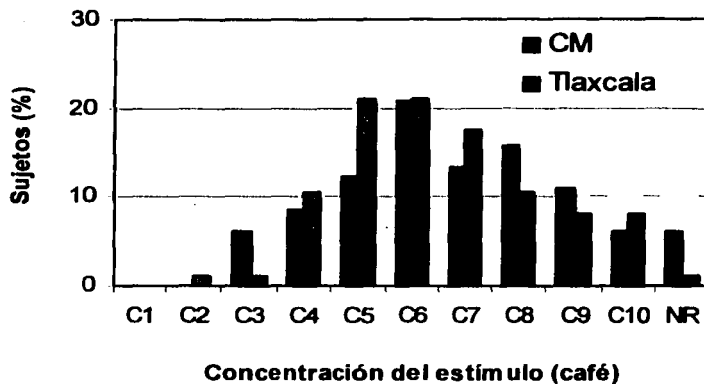


Figura 18. Umbral de primera calidad para el olor café. Porcentajes de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala al describir una primera calidad al estímulo en las diferentes concentraciones (en orden ascendente de izquierda a derecha). NR- Sujetos incapaces de calificar cualitativamente el estímulo.

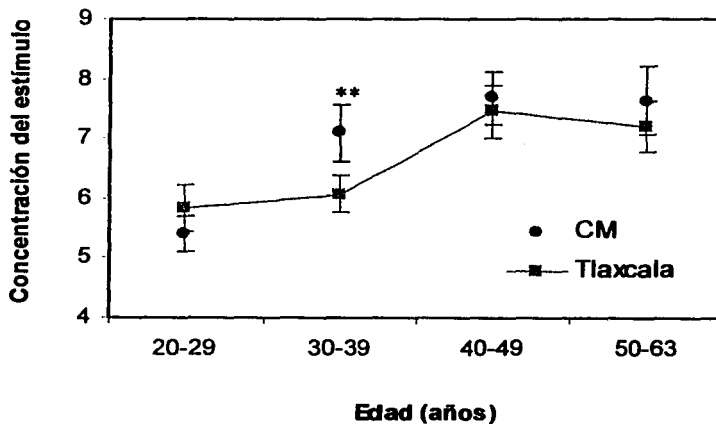


Figura 19. Umbral de primera calidad para el café por grupos de edades de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala. Se muestran las medias \pm EE. Los asteriscos indican el grado de diferencia significativa entre cada grupo de edad (*t*-student; ** $p < 0.01$).

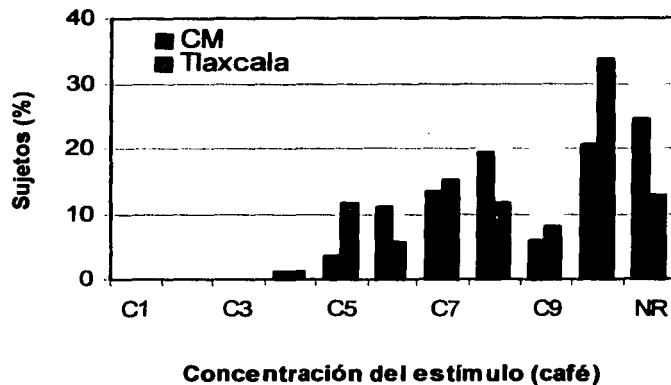


Figura 20. Umbral de reconocimiento para el olor café. Porcentajes de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala capaces de identificar correctamente el olor en las diferentes concentraciones (en orden ascendente de izquierda a derecha). NR- Sujetos incapaces de reconocer correctamente el estímulo.

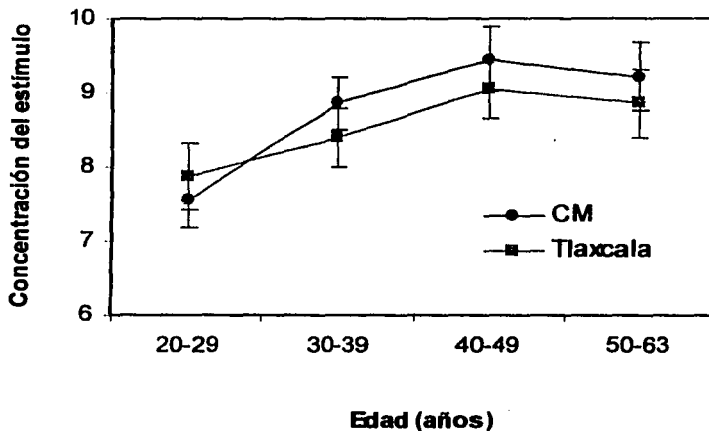
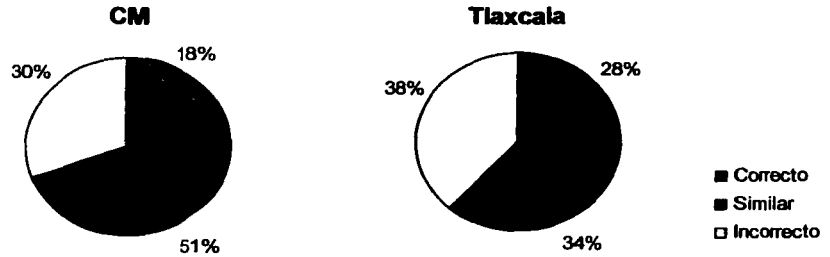


Figura 21. Umbral de reconocimiento para el café por grupos de edades. Relación entre la edad de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala y su umbral de reconocimiento. Se muestran las medias \pm EE.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NARANJA



CAFÉ

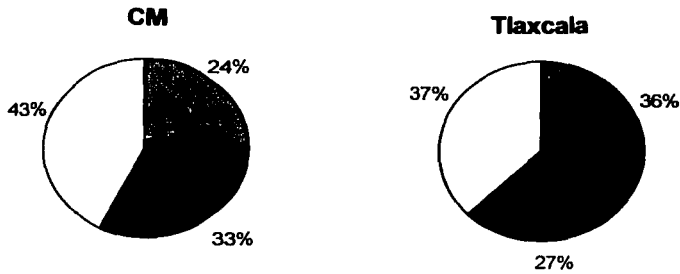


Figura 22. Reconocimiento de los estímulos naranja y café al finalizar las pruebas de umbrales. Porcentajes de respuestas correctas, similares e incorrectas de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala para la identificación de las dos sustancias usadas en las pruebas de umbrales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.3 Prueba de discriminación

Una segunda prueba clásica para determinar la capacidad olfativa consiste en evaluar la facultad de discriminar entre dos sustancias con olor similar. En este caso se realizó entre las bebidas atole de cajeta y horchata.

Se tomó en cuenta el número de sujetos que discriminaron correctamente en al menos siete de las diez presentaciones (que es el número mínimo de respuestas correctas para encontrarse por arriba de las posibles respuestas dadas al azar) y aquellos que obtuvieron menos de siete decisiones correctas. En porcentajes, un 47 % de los individuos de la Ciudad de México efectuaron en la prueba más de siete decisiones correctas, mientras un 60% de los habitantes de Tlaxcala efectuaron siete o más respuestas correctas, lo que supone una diferencia significativa ($\chi^2 = 4.70$, $gl = 1$; $p = 0.03$). Un porcentaje pequeño (4%) de la población de la Ciudad de México, no realizó más de dos decisiones correctas (Fig. 23). Esta diferencia permanece descansar en los individuos de más edad ya que sólo el grupo de 40-49 años mostró diferencias significativas entre los sujetos de Tlaxcala y los de la Ciudad de México ($\chi^2 = 8.20$, $gl = 1$; $p = 0.01$) (Fig. 24).

6.4 Pruebas de identificación

Otro método para medir la capacidad olfativa es la prueba de habilidad para identificar sustancias por medio de su olor. Esta prueba se llevó al cabo una vez finalizada las pruebas de umbrales y de discriminación, se realizó mediante la identificación de los mismos estímulos presentados en esas pruebas: naranja, café, atole de cajeta y horchata, pero con concentraciones sustancialmente por encima de los umbrales de detección.

Para los olores de naranja y café los habitantes de Tlaxcala obtuvieron un número significativamente mayor de respuestas correctas en la identificación que los sujetos de Ciudad de México ($U = 2961$, $n_1 = 82$, $n_2 = 86$, $p = 0.04$; $U = 2752$, $n_1 = 82$, $n_2 = 86$, $p = 0.006$, respectivamente) (Fig. 25).

Los sujetos de la Ciudad de México tuvieron un mejor desempeño en la identificaron del atole de cajeta que los de Tlaxcala ($U = 2950$, $n_1 = 82$, $n_2 = 86$, $p = 0.03$),

mientras que para la horchata no hubo una diferencia significativa ($U=3064$, $n_1=82$, $n_2=86$, $p=0.07$) (Fig. 26).

Todos los análisis se realizaron agrupando hombres y mujeres, pues en la prueba de X^2 no se encontraron diferencias significativas entre los géneros ($X^2 = 0.41$; $gl = 1$; $p = 0.666$).

Los porcentajes de fumadores fueron 26% de sujetos en la Ciudad de México y 9% en el Estado de Tlaxcala, hubo una diferencia significativa ($X^2 = 24.45$, $gl = 1$; $p < 0.001$). Sin embargo, el análisis ANOVA de dos vías para los factores lugar y fumar no mostró un efecto significativo para el factor fumar en ninguna de las medidas paramétricas de los umbrales. Para el olor café: *umbral de detección* (Lugar: $F_{(1,163)} = 7.78$, $p < 0.01$; Fumar, $F_{(1,163)} = 3.86$, $p > 0.05$; interacción: $F_{(1,163)} = 0.70$, $p < 0.4$), *Umbral de primera calidad* (Lugar: $F_{(1,163)} = 0.185$, $p = 0.66$; Fumar, $F_{(1,163)} = 1.64$, $p = 0.20$; interacción: $F_{(1,163)} = 0.06$, $p = 0.8$), *Umbral de reconocimiento* (Lugar: $F_{(1,163)} = 0.072$, $p = 0.79$; Fumar, $F_{(1,163)} = 0.095$, $p = 0.758$; interacción: $F_{(1,163)} = 0.004$, $p = 0.95$).

Para el estímulo naranja: *umbral de detección*: (Lugar: $F_{(1,163)} = 11.82$, $p = 0.001$; Fumar, $F_{(1,163)} = 1.12$, $p = 0.291$; interacción: $F_{(1,163)} = 0.005$, $p = 0.94$), *Umbral de primera calidad*: (Lugar: $F_{(1,163)} = 3.68$, $p = 0.05$; Fumar, $F_{(1,163)} = 3.37$, $p = 0.07$; interacción: $F_{(1,163)} = 0.44$, $p = 0.51$), *Umbral de reconocimiento*: (Lugar: $F_{(1,163)} = 1.30$, $p = 0.26$; Fumar, $F_{(1,163)} = 1.143$, $p = 0.29$; interacción: $F_{(1,163)} = 1.89$, $p = 0.17$).

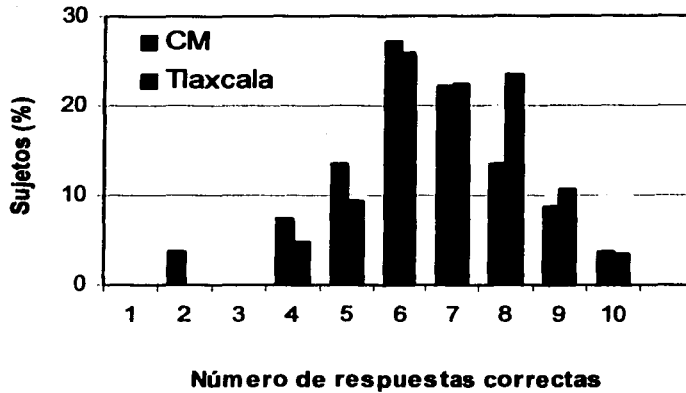


Figura 23. Prueba de discriminación entre los olores atole de cajeta y horchata. Numero de respuestas correctas obtenidas en una prueba de 10 ensayos de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala en porcentajes.

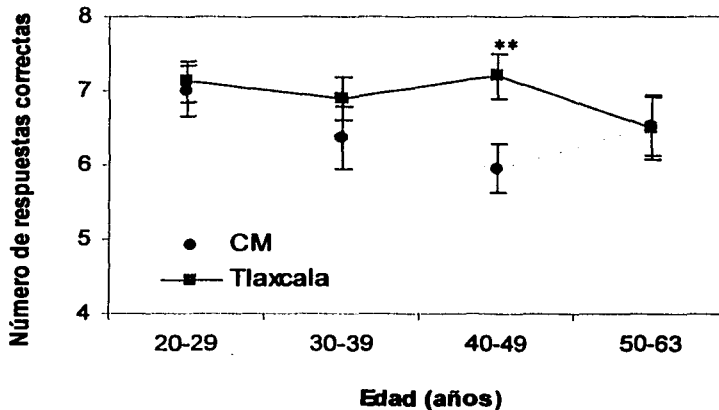
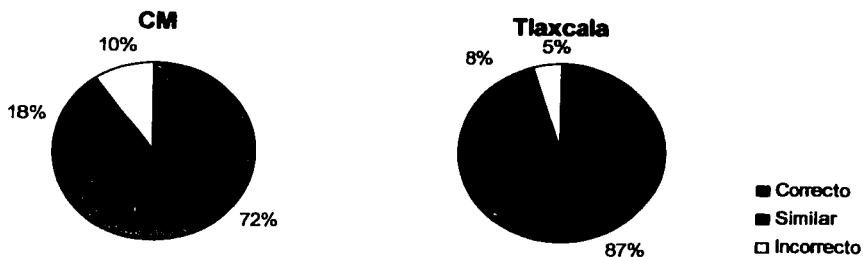


Figura 24. Número de respuestas correctas en la prueba de discriminación por grupos de edades de la población de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala. Se muestran las medias \pm EE. Los asteriscos indican el grado de diferencia significativa entre cada grupo de edad (χ^2 ** $p < 0.01$).

NARANJA



CAFÉ

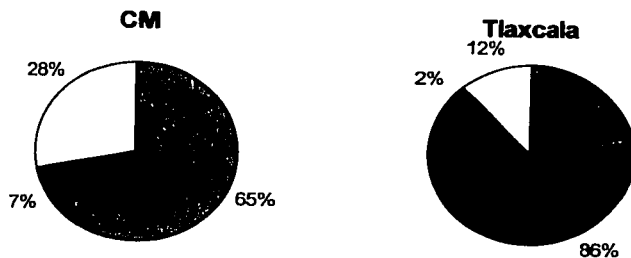
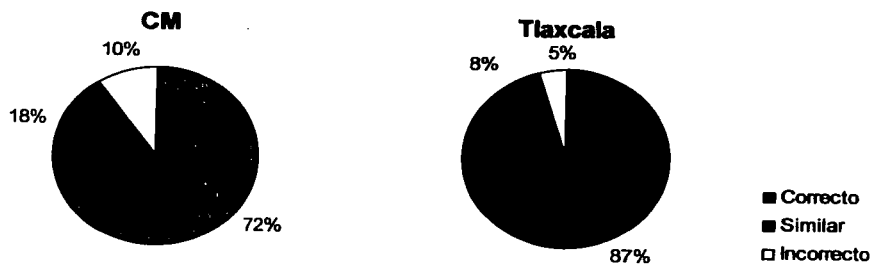


Figura 25. Reconocimiento para los estímulos naranja y café. Porcentajes de las identificaciones correctas, similares e incorrectas en las pruebas finales de reconocimiento por parte de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NARANJA



CAFÉ

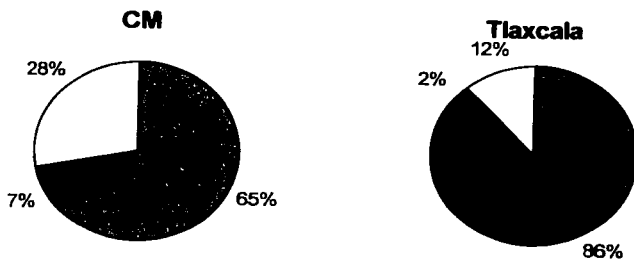


Figura 25. Reconocimiento para los estímulos naranja y café. Porcentajes de las identificaciones correctas, similares e incorrectas en las pruebas finales de reconocimiento por parte de los sujetos de la Ciudad de México y del Estado de Tlaxcala.

7. Discusión

El objetivo de este estudio fue observar si la contaminación atmosférica del sur poniente de la Ciudad de México reduce la sensibilidad del olfato en residentes expuestos a ella durante un periodo prolongado. Para ello se realizaron pruebas que permitieran comparar la capacidad olfativa de los habitantes de la ciudad de México con la de sujetos residentes en localidades menos contaminadas, eligiéndose la ciudad de Tlaxcala.

Un primer punto de la discusión es el relativo a la metodología aplicada. Tanto la región de estudio como los sujetos estudiados fueron elegidos de forma que fuese posible minimizar las diferencias en las variables no relacionadas con el propósito del estudio. Los factores que se tomaron en cuenta fueron los aspectos climáticos, que los sujetos procedieran de una clase social similar, que fueran de ambos géneros y en números aproximadamente iguales por grupos de edades para cada población, procurando obtener como variable experimental el grado de exposición a la contaminación atmosférica. Así mismo, para evitar diferencias en la metodología, la mayor parte de las pruebas fueron realizadas por la misma persona y durante la misma época del año. Por otro lado los estímulos usados en las pruebas con ambos grupos, se prepararon de los mismos lotes de la sustancias.

A pesar de que la metodología fue simple y económica el procedimiento de presentación de las sustancias odoríferas de uso cotidiano mediante botellas de plástico ("sniff bottles") es confiable. Se han realizado estudios psicofísicos con el mismo método (Laska & Hudson, 1991; 1992; Hudson *et al*, 1994; Laska *et al*, 1996; 1997; Navarrete-Palacios *et al*, 2003) y estudios en donde se presentaron olores de la vida cotidiana por medio de la misma técnica para el estudio de las diferencias interculturales en la percepción de los olores (Ayabe-Kanamura *et al*, 1998; Distel *et al*, 1999; Distel & Hudson, 2001; Hudson & Distel, 2002). Esta técnica de presentación de olores ofrece la ventaja de una vinculación psico-motora, es decir que el sujeto utilice una forma natural de olfatear los estímulos aprendida a lo largo de la vida, lo que puede tener como consecuencia una mayor atención por parte del individuo.

Un punto importante a notar en este estudio es que a pesar de que hubo más fumadores en la muestra de la Ciudad de México que en la de Tlaxcala, no se encontraron

diferencias significativas en el rendimiento de los fumadores y no fumadores. Esto nos hace pensar que los daños ocasionados por la contaminación se encuentran por arriba de los daños producidos por el cigarro. El hecho de que el cigarro induzca enzimas metabólicas en la mucosa nasal, puede proveer algún nivel de protección contra los efectos tóxicos de otros químicos. Sin embargo, esto depende de la calidad del tóxico a que se esté expuesto pues en algunos casos lo puede exacerbar (Hastings & Miller, 2003).

Los resultados de las pruebas claramente sustentan la predicción general, ya que los sujetos de la Ciudad de México presentaron una disminución en la sensibilidad a la detección de los estímulos en comparación con los sujetos del Estado de Tlaxcala. Por otro lado, los resultados son consistentes a lo largo de las diferentes pruebas realizadas, evidenciándose que la pérdida de la sensibilidad olfativa aumenta en la medida que se incrementa la edad de los individuos, efecto que ya es conocido y está documentado en la literatura (Doty *et al*, 1984; Schiffman, 1992; Kaneda *et al*, 2000; Murphy *et al*, 2002).

Los resultados que se obtuvieron para las pruebas de reconocimiento tanto al comienzo (fresa, jamaica y mango) del experimento, como al final, donde se presentaron las sustancias utilizadas a lo largo de las pruebas, no indicaron diferencias significativas entre ambas poblaciones para 5 de los 7 estímulos utilizados. Los dos en los que se presentaron diferencias fueron la jamaica y el café. Dado que el comportamiento en el reconocimiento de las otras sustancias fue muy similar, pensamos que las diferencias, en el caso de la jamaica y el café, y similitudes en el resto de las sustancias, pueden obedecer más bien a diferencias culturales, es decir, a una mayor o menor familiaridad y consumo de determinada sustancia (en el caso específico del café pudo haber influido el hecho de que los habitantes de Tlaxcala están habituados a utilizar café natural y no café instantáneo). Para el caso de las pruebas que no presentaron diferencias entre las poblaciones, creemos que esto se puede deber a dos factores. Primero a que no existen diferencias culturales y ambas poblaciones estaban familiarizadas con las sustancias en cuestión y segundo, a que las estructuras centrales del sistema olfativo no se encontraban dañadas, es decir, que los procesos cognoscitivos permitieron la identificación de sustancias cuando estas contaban con la suficiente concentración para ser perceptibles aún con el epitelio olfativo dañado. Como se ha demostrado en algunos estudios, aún cuando una parte del bulbo olfatorio en animales pueda estar dañado, no se han encontrado efectos significativos en las respuestas a

los estímulos odoríferos (Hudson & Distel, 1987; Lu & Slotnick, 1998; Hudson & Distel, 2002).

Destaca también que en las pruebas de umbral y de discriminación, las diferencias en el rendimiento de los grupos más jóvenes de ambas poblaciones son sorprendentes, sobre todo si se considera la gran capacidad de regeneración del epitelio, lo cual se ha visto en animales jóvenes (Weiler & Farbman, 1997). Esto nos lleva a preguntarnos qué tan temprano pueden empezar los daños y cambios morfológicos en el epitelio nasal. Como se ha observado en el trabajo de Calderón-Garcidueñas y colaboradores (1999b), los problemas en el epitelio pueden aparecer apenas a unas semanas de estar expuestos a los niveles de contaminación presentes en la Ciudad de México.

Por otra parte, las pruebas de umbral y de discriminación nos muestran otros puntos importantes para discutir. Tanto en las pruebas de umbral como en las de discriminación se encontró que existe una relación consistente entre el aumento en la edad de los sujetos y la disminución en la sensibilidad del olfato. Esto se observa tanto en los individuos de la Ciudad de México como en los del Estado de Tlaxcala. Sin embargo, una de las diferencias consiste en que esta correspondencia se presenta en los cuatro grupos de edades en el caso de la población de Tlaxcala, mientras que en el caso de la Ciudad de México esto sólo ocurrió entre los primeros tres grupos de edades, pudiéndose observar que en el grupo de edades de 50-63 años existe una capacidad en la detección de los estímulos que iguala el umbral de detección presentada por el mismo grupo de edad de la población de Tlaxcala, es decir, que los sujetos de la Ciudad de México de este grupo de edad no mostraron una deficiencia en la sensibilidad en comparación con los sujetos de la misma edad de Tlaxcala. La pendiente que indica la disminución de la detección de los estímulos conforme el aumento en la edad entre ambas poblaciones fue semejante y paralela, donde los sujetos de la Ciudad de México presentaron umbrales más altos que los habitantes de Tlaxcala.

Como se mencionó antes, la similitud en los umbrales de detección en los grupos de edades de 50-63 de ambas poblaciones es algo notorio en los análisis. Esta igualdad ocurre para los tres tipos de pruebas de umbrales tanto para el café como para la naranja así como para la prueba de discriminación. Una posible explicación a este fenómeno se puede hallar en el estilo de vida que tenían los sujetos de la ciudad de México cuando se enfrentaron a los peores años de contaminación atmosférica. Como se sabe, el aumento en los niveles de

contaminación se produjo a partir de mediados de los años ochentas, época en la que es muy probable que los sujetos de 50-63 años ya llevaran un estilo de vida en el cual tenían poca actividad física y con pocas exposiciones directas a los contaminantes atmosféricos. Debe tomarse en cuenta que la gente más joven en este estudio vivió durante su niñez y adolescencia (cuando hay gran actividad física al aire libre) en el periodo más contaminado en la Ciudad de México y ello pudo repercutir en daños más severos a largo plazo. Sería necesario conocer si existe una edad o periodo crítico durante el crecimiento de una persona en el cual el epitelio olfativo fuese más susceptible a la exposición a tóxicos. A pesar de que todos estamos expuestos a la contaminación atmosférica, es probable que el estilo de vida sea un factor importante, por ejemplo, se ha comprobado experimentalmente que los niños inhalan más aire y por lo tanto más partículas y elementos no deseados, ya que su actividad física es superior a la de los adultos. Es probable, que la falta de diferencias entre los adultos de 50-63 años de la Ciudad de México y los de Tlaxcala se deba a que, en general, el epitelio nasal de las personas mayores expuestas a la contaminación no se vea tan dañado como el de los niños o jóvenes. Estudios en mamíferos altriciales indican que después del nacimiento el sistema sensorial olfativo, a diferencia de los otros sentidos, continúa con una proliferación de las neuronas durante un periodo en el que el sentido ya se encuentra funcionando (Cushieri & Bannister, 1975; Meisami & Najafi, 1986; Meisami *et al*, 1990). En ratones postnatales las células basales y de soporte siguen dividiéndose, decreciendo la proliferación con la edad. En los animales jóvenes un mayor número de células se están produciendo para incrementar el área del epitelio olfativo así como para reemplazar a las células muertas. La proliferación de las células de soporte solo se da para el aumento del área del epitelio, mientras que la proliferación de las células basales se da tanto para el aumento en el área como para el remplazamiento (Meisami, 1989; Weiler & Farbman, 1997; 1998). Esto indica que existe una época crítica durante el desarrollo, en donde la proliferación y diferenciación de las células se podrían ver afectados por una exposición a elementos tóxicos lo que podría conllevar a un daño a largo plazo.

Por otro lado, es interesante que las diferencias significativas que se observaron para los umbrales de detección de ambas sustancias no ocurrieran de la misma forma en los umbrales de primera calidad y de reconocimiento. Para el caso de la naranja si se encontraron diferencias pero no tan notorias como para la prueba de umbral de detección y

en el caso del café, no hubo diferencias significativas para las últimas dos pruebas de umbrales. Las diferencias en la primera prueba de umbral de detección entre las poblaciones, donde los sujetos de Tlaxcala fueron capaces de detectar las sustancias a concentraciones más bajas que los de la Ciudad de México, puede ser un indicador de posibles daños en la parte periférica del sistema olfativo (neuroepitelio) de los habitantes de la Ciudad de México. Es posible pensar que el procesamiento que lleva a cabo el sistema nervioso central puede variar según el tipo de prueba a la que se someta al individuo. Es decir, que para los umbrales de detección la actividad que necesita llevar a cabo el sistema central es menor que la que debe tener cuando es necesario identificar entre dos sustancias o cuando debe efectuar un reconocimiento. En las pruebas de reconocimiento entran en juego procesos cognoscitivos, como la memoria. Por lo tanto, la falta de diferencias entre las poblaciones para las pruebas de umbral de primera calidad y de reconocimiento para el café y la reducción de diferencias para la naranja puede obedecer a que los procesos que se llevan a cabo en el sistema central proporcionan o compensan la información necesaria para la posible evaluación de las sustancias olidas, ya que el sistema central del olfato no se encuentra dañado. Otra característica del sistema olfativo que puede estar contribuyendo a la capacidad de detección de sustancias a pesar de que el epitelio olfativo se encuentre dañado, es la plasticidad que presenta el epitelio como una consecuencia a la exposición prolongada a estímulos de la vida cotidiana (Wang *et al*, 1993; Semke *et al*, 1995; Youngentob *et al*, 1997; Hudson y Distel, 1998).

Esto podría explicar por qué los sujetos de la Ciudad de México con un déficit en el epitelio olfativo sí muestran una disminución en la detección de sustancias, pero no muestran un menor desempeño, por lo menos para el café, en las pruebas de primera calidad y de reconocimiento que es cuando entra en juego una actividad mayor por parte del sistema central y se involucran procesos cognoscitivos.

Por otra parte, las diferencias encontradas en las pruebas de umbral entre las dos sustancias se pueden deber a las características moleculares de las mismas. Las sustancias que normalmente olemos se encuentran compuestas por una compleja mezcla de moléculas, en este caso los estímulos usados fueron sustancias creadas, y mientras el café está compuesto de cientos de diferentes moléculas el Clight de naranja probablemente sólo se

compone de algunas decenas (Maarse, 1991). Tales diferencias en la composición pudieron haber ocasionado diferencias en la calidad de percepción.

La prueba de discriminación también muestra una diferencia significativa en el desempeño entre los habitantes de la Ciudad de México y los de Tlaxcala. En relación con los grupos de edad, se observa una diferencia significativa en el grupo de 40-49 años. El comportamiento que se observa en la gráfica nos lleva a pensar que los habitantes de la Ciudad de México disminuyen su capacidad de discriminación a medida que aumenta la edad de una forma más notoria que los de Tlaxcala pero otra vez únicamente en los tres primeros grupos de edad.

La percepción del medio ambiente a través del olfato se encuentra mediada por las células sensoriales, las cuales son capaces de detectar cantidades pequeñas de una gran gama de moléculas (Tresguerres, 1992). El estudio reportado aquí nos muestra que la disminución en la capacidad de la detección y un desempeño inferior en la discriminación por parte de los sujetos de la Ciudad de México quizá se deba a que estas células sensoriales pueden estar dañadas. Las evidencias del paso de los contaminantes atmosféricos queda demostrado por los problemas respiratorios y problemas en el epitelio nasal en general, lo que hace suponer que los diferentes elementos de la contaminación pasan por la zona del epitelio olfativo dañándolo de la misma manera.

Los resultados encontrados en las distintas pruebas realizadas en esta investigación, muestran consistencia con las evidencias histológicas obtenidas en los diferentes estudios realizados por Calderón-Garcidueñas *et al.*, (1992; 1995; 1996; 1997). Dichos estudios indican que las diferentes estructuras que conforman el epitelio nasal se ven dañados debido a una exposición crónica a los contaminantes de la Ciudad de México. Estos daños son evidentes desde los dos meses de exposición (Calderon-Garcidueñas *et al.*, 1999b). A pesar de que son pocos los estudios concernientes a los cambios histológicos y funcionales del epitelio olfativo después de una exposición a tóxicos, parece probable que si el epitelio respiratorio presenta daños como la pérdida de cilios, necrosis, metaplasias, displasias e hiperplasias de las células basales y de sostén, todo el sistema mucociliar de defensa debe de verse afectado, y por lo tanto es posible que ocurran daños en el epitelio olfativo. Ya que los receptores de las moléculas olfativas se encuentran ubicados en los cilios de las neuronas sensoriales, si éstos se ven dañados la capacidad de detectar moléculas odoríferas

disminuye, puesto que hay una relación proporcional entre la sensibilidad del olfato y el área de la mucosa olfatoria (Meisami, 1989). Por otro lado, los tóxicos inhalados podrían estar disminuyendo los potenciales de acción, que son los impulsos que mandan la señal para la detección de los olores, es decir que posibles problemas en las cascadas de reacciones de los segundos mensajeros, como en la actividad de la proteína G o en el AMPc, dentro de las neuronas sensoriales resulten en una insuficiencia en la capacidad de percibir olores (Doty 1991).

El daño a las estructuras que integran el epitelio respiratorio y olfativo asimismo, pueden estar afectando la regeneración de las neuronas olfativas, ya que es necesaria una interacción entre todos los elementos que componen al epitelio para que la regeneración se produzcan de una forma eficiente. Es sabido que si el daño alcanza, por ejemplo, los ductos de las glándulas de Bowman la regeneración del epitelio es más lenta que de lo normal (Brandt *et al*, 1990). Estos factores son las posibles explicaciones por los cuales los sujetos de la Ciudad de México tuvieron una menor capacidad de detección y discriminación de los estímulos en el presente estudio.

Son muchas las preguntas y las posibles investigaciones futuras que nacen de este estudio. Una pregunta interesante es la relativa a si los daños son permanentes o no, o bien, a que grado se puede regenerar el epitelio olfativo si la persona ya no se encuentra bajo los efectos de la contaminación y cuanto tarda esta regeneración. A su vez, el tema de la regeneración abarca otras cuestiones como si ésta depende de la edad, es decir, si el epitelio nasal en los jóvenes presenta una mayor capacidad de regeneración o bien si existe un periodo crítico en el desarrollo en el que la contaminación atmosférica pueda causar problemas más severos y con efectos a largo plazo. Esto se podría medir realizando las mismas pruebas a sujetos que hubiesen vivido en la Ciudad de México por un determinado tiempo y después en un lugar menos contaminado y viceversa. Por otro, lado sería interesante realizar pruebas a los habitantes de Tlaxcala en la Ciudad de México y viceversa para evitar que las diferencias en los resultados se deban a los olores propios u otras propiedades de la atmósfera de la Ciudad de México. En este estudio se realizaron las pruebas con estímulos alimenticios, por lo que se midió la sensibilidad olfatoria de la que el sujeto es consciente y por lo tanto donde la cultura y conocimiento influyen en la percepción de los estímulos. Para un estudio futuro sería interesante realizar una medición

de la sensibilidad olfativa tomando en cuenta o midiendo las respuestas de los organismos frente a olores de comida o respuestas sociales.

Para comprender de manera más precisa los resultados que se obtuvieron para el grupo de mayor edad de la Ciudad de México, sería necesario hacer pruebas longitudinales para observar la disminución en la función del olfato en los mismos individuos a lo largo de su vida en un ambiente expuesto a los niveles atmosféricos de la Ciudad. Por otro lado, sería necesario realizar estudios en diferentes ciudades contaminadas, para establecer comparaciones entre éstas y de esta forma descartar otro tipo de explicaciones para el bajo desempeño de los habitantes de la Ciudad de México, como lo pudo ser el estrés, menos atención durante las pruebas o cualquier otra variable que pueda estar afectando a los sujetos que se desarrollan en una gran ciudad.

Aunque este estudio muestra diferencias funcionales en el sistema olfativo entre los habitantes de la Ciudad de México y los del Estado de Tlaxcala queda mucho por investigar. Sería preciso realizar estudios que relacionen la morfología, la función y la fisiología de las respuestas del epitelio olfativo a los contaminantes comúnmente inhalados, y de esta forma evaluar y entender apropiadamente el impacto que tiene la contaminación atmosférica en el epitelio olfativo y en general en la salud del ser humano. Estos estudios son complicados debido a la relativa inaccesibilidad del epitelio olfativo; sin embargo, son factibles y consideramos que es el siguiente paso en este tipo de investigaciones. Los estudios funcionales pueden ser importantes no sólo en la evaluación del impacto de la contaminación en la salud del humano, sino también pueden proveer información básica para el entendimiento de la función del sistema olfatorio periférico y central.

8. Conclusiones

- La contaminación atmosférica del sur de la Ciudad de México afecta la sensibilidad del olfato en los residentes permanentes
- Las pruebas de umbrales y de discriminación confirman que existe una relación entre la disminución de la sensibilidad a las moléculas odoríferas con el aumento en la edad.
- Los resultados parecen indicar que la disminución en la sensibilidad del olfato debido a una exposición a la contaminación se deben a daños que involucran al sistema periférico, es decir a las neuronas sensoriales olfatorias y no a las áreas del sistema central olfativo.

9. Bibliografía

Ache B (1991) Phylogeny of smell and taste. En Getchell TV, Bartoshuk LM, Doty RL y Snow JB (Eds) *Smell and Taste in Health and Disease* Raven Press, New York, pp 3-18

Ai N y Takagi SF (1963) The effect of ether and chloroform on the olfactory epithelium. *Jpn J Physiol* 13: 454 - 465

Arteaga ML (2002) Papel del sistema vomeronasal en la percepción de señales químicas contenidas en la secreción de las glándulas submandibulares de coespecíficos en el conejo europeo (*Oryctolagus cuniculus*) Tesis de Maestría, UNAM, México.

Ayabe-Kanamura S, Schicker I, Laska M, Hudson R, Distel H, Kobayakawa T y Saito S (1998) Differences in perception of everyday odors: a Japanese – German cross cultural study. *Chem Senses* 23: 31-38.

Bäcker A (2002) Pattern recognition in locust early olfactory circuits: priming, gain control and coding issues. Tesis Doctoral, California Institute of Technology, USA

Barry PH, Balasubramanian S y Lynch JW (1999) How sensory cells encode information: the processes that underlie sensitivity to chemical stimuli, their quality and their quantity. En Bell GA y Watson AJ (Eds) *Tastes and Aromas, The Chemical Senses in Science and Industry* UNSW Press, Sydney, pp 120-129.

Berglund B, Lindvall T y Nordin S (1992) Environmentally induced changes in sensory sensitivities *Ann NY Acad Sci* 641: 304-321.

Blake D y Rowland S (1995) Urban leakage of liquefied petroleum gas and its impact on Mexico City air quality. *Science* 269: 953-956.

Boat T y Carson J (1990) Ciliary dysmorphology and dysfunction – primary or acquired? *New Engl J Med* 323: 1700-1702.

Brandt I, Brittebo EB, Feil VJ, Bakke JE (1990) Irreversible binding and toxicity of the herbicide dichlobenil (2-6-Dichlorobenzonitrile) in the olfactory mucosa of mice. *Toxicol Appl Pharm* 103: 491-501.

Calderón-Garcidueñas L, Osorno-Velazquez A, Bravo-Alvarez H, Delgado-Chavez R y Barrios-Marquez R (1992) Histopathological changes of the nasal mucosa in southwest metropolitan Mexico City inhabitants. *Am J Pathol* 140: 225-232.

Calderón-Garcidueñas L, Rodríguez-Alcaraz A, García R, Ramírez L y Barragán G (1995) Nasal inflammatory responses in children exposed to a polluted urban atmosphere. *J Toxicol Environ Health* 45: 427-437.

Calderón-Garcidueñas L, Osnaya N, Ramírez-Martínez L y Villareal-Calderón A (1996) DNA strand breaks in human nasal respiratory epithelium are induced upon exposure to urban pollution. *Environ Health Perspect* 104: 160-168.

Calderón-Garcidueñas L, Osnaya N, Rodríguez-Alcaraz A y Villareal-Calderón A (1997) DNA damage in nasal respiratory epithelium from children exposed to urban pollution. *Environ Mol Mutagenesis* 30: 11-20.

Calderón-Garcidueñas L, Rodríguez-Alcaraz A, Villareal-Calderón A, Lyght O, Janszen D y Morgan K (1998) Nasal epithelium as a sentinel for airborne environmental pollution. *Toxicol Sci* 46: 352-364.

Calderón-Garcidueñas L, Wen-Wang L, Zhang YJ, Rodríguez-Alcaraz A, Osnaya N, Villareal-Calderón A y Santella RM (1999a) 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine, a major mutagenic oxidative DNA lesion, and DNA strand breaks in nasal respiratory epithelium of children exposed to urban pollution *Environ Health Perspect* 107: 469-474.

Calderón-Garcidueñas L, Rodríguez-Alcaraz A, García R, Barragán G, Villareal-Calderón A y Madden MC (1999b) Cell proliferation in nasal respiratory epithelium of people exposed to urban pollution *Carcinogenesis* 20: 383-389.

Calderón-Garcidueñas L, Devlin RB y Miller FJ (2000a) Respiratory tract pathology and cytokine imbalance in clinically healthy children chronically and sequentially exposed to air pollutants. *Med Hypotheses* 55: 373-378.

Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Chung C, Valencia G, Fordham L, García R, Osnaya N, Romero L, Acuna H y Villareal-Calderón A (2000b) Exposure to air pollution is associated with lung hyperinflation in healthy children and adolescents in southwest Mexico City: a pilot study. *Inhal Toxicol* 12: 537-561.

Calderón-Garcidueñas L, Valencia-Salazar G, Rodríguez-Alcaraz A, Gambling MT, García R, Osnaya N, Villareal-Calderón A, Devlin R y Carson J (2001a) Ultrastructural nasal pathology in children chronically and sequentially exposed to air pollutants. *Am J Respir Cell Mol Biol* 24: 132-138.

Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Fordham L, Chung C, García R, Osnaya N, Hernández J, Acuña H, Gambling MT, Villareal-Calderón A, Carson J, Koren HS y Deblin RB (2001b) Canines as sentinel species for assessing chronic exposures to air pollutants: part I. Respiratory pathology. *Toxicol Sci* 61: 342-355.

Calderón-Garcidueñas L, Azzarelli B, Acuna H, García R, Gambling T, Osnaya N, Monroy S, Tizapantzi M, Carson J, Villareal-Calderón A y Rewcastle B (2002). Air pollution and brain damage. *Toxicol Pathol* 30: 373-389.

- Clerico DM, To WC y Lanza DC (2003)** Anatomy of the human nasal passages. En Doty RL (Ed.) *Handbook of Olfaction and Gustation*, Marcel Dekker, Philadelphia, pp 1-16.
- Colín-Barenque L, Avila-Costa MR, Fortoul T, Rugerio-Vargas C, Machado-Salas JP, Espinosa-Villanueva J y Riva-Aranciba S (1999)** Morphologic alterations of the olfactory bulb after acute ozone exposure in rats. *Neuroscience Letters* 274: 1-4
- Cone EJ y Shusterman D (1991)** Health effects of indoor odorants. *Environ Health Perspec* 95: 53-59.
- Crespo X, Currell N y Currell J (1989)** *Anatomia*. Osiris Editores, Barcelona, pp 66-67, 76-77.
- Cushieri A y Bannister LH (1975)** The development of the olfactory mucosa in the mouse: light microscopy. *J Anat* 119:227-286.
- Distel H, Ayabe-Kanamura S, Martínez-Gómez M, Schicker I, Kobayakawa T, Saito S y Hudson R (1999)** Perception of everyday odors - correlation between intensity, familiarity and strength of hedionic judgement. *Chem Senses* 24: 191-199.
- Distel H y Hudson R (2001)** Judgement of odor intensity is influenced by subjects knowledge of the odor source. *Chem Senses* 26: 247-251.
- Dodd GH y Squirrell DJ (1980)** Structure and mechanism in the mammalian olfactory system. *Symp Zool Soc Lond* 45: 35-56.
- Dodd J y Castellucci (1991)** "Smell and taste: the chemical senses" en Kandel ER, Schwartz JH y Jessell TM (Eds) *Principles of Neural Science*, 3rd Edition, Appleton & Lange, USA. pp. 512 – 529.
- Dorries K (1992)** Sex differences in olfaction in mammals. En Serby MJ y Chobor KL (Eds) *Science of Olfaction*, Springer-Verlag. New York, pp 245-275
- Doty RL (1991)** Olfactory system. En Getchell TV, Bartoshuk LM, Doty RL y Snow JB (Eds.) *Smell and Taste in Health and Disease*. Raven Press, New York, pp 175-199.
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L y Rosenberg L (1984)** Smell identification ability: changes with age. *Science* 226: 1441 – 1443.
- Doty RL, Deems D, Frye R, Pelberg R y Shapiro A (1988)** Olfactory sensitivity, nasal resistance, and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114: 1422-1427.
- Doty RL y Cometto-Muñiz (2003)** Trigeminal chemosensation. En Doty RL (Ed) *Handbook of Olfaction and Gustation* Marcel Dekker, Philadelphia, pp 981-1000.

- Ehrlichman H y Bastone L** (1990) Olfaction and emotion. En Serby MJ y Chobor KL (Eds) *Science of Olfaction* Springer-Verlag, New York, pp 410-438.
- Eklblom A, Flock A, Hansson P y Ottoson D** (1984) Ultrastructural and electrophysiological changes in the olfactory epithelium following exposure to organic solvents. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 98: 351-361.
- Getchell T, Doty RL, Bartoshuk LM y Snow JB** (Eds) *Smell and Taste in Health and Disease* Raven Press, New York, 1991, pp 883.
- Guyton A y Hall J** (2000) *Tratado de Fisiología Médica*. McGraw-Hill Interamericana, Barcelona. pp 737-740.
- Halpern PB** (1982) Environmental factors affecting chemoreceptors: an overview. *Environ Health Perspec* 44: 101-105.
- Harrington A y Vernon R** (1992) Olfaction and the primitive: nineteenth-century thinking on olfaction. En Serby MJ y Chobor KL (Eds.) *Olfaction and the Central Nervous System* Springer Verlag, New York , pp 3-27
- Harkema RJ, Plopper C, Hyde D, George J, Wilson D y Dungworth D** (1987) Response of the macaque nasal epithelium to ambient levels of ozone. *Am. J. Pathol.* 128: 29-44.
- Harkema RJ, Hotchkiss AJ, Barr E, Bennett C, Gallup M, Lee KJ y Basbaum C** (1999) Long lasting effects of chronic ozone exposure on rat nasal epithelium *Am. J. Respir Cell Mol Biol* 20: 517-529.
- Hastings L y Miller ML** (2003) Influence of environmental toxicants on olfactory function. En Doty RL (Ed) *Handbook of Olfaction and Gustation* Marcel Dekker, Philadelphia, pp 575 – 592.
- Hudson R y Distel H** (1998) Induced peripheral sensitivity in the developing vertebrate olfactory system. *Ann NY Acad Sci* 855: 109-115
- Hudson R** (1999) From molecule to mind: the role of experience in shaping olfactory function. *J Comp Physiol A* 185: 297-304.
- Hudson R** (2000) Odor and odorant: a terminological clarification. *Chem Senses* 25: 693.
- Hudson R y Distel H** (1987) Regional autonomy in the peripheral processing of odor signals in newborn rabbits. *Brain Res* 42: 85-94.
- Hudson R y Distel H** (2002) The individuality of odor perception. En Rouby C, Schaal B, Dubois D, Gervais R, Holley A (Eds) *Olfaction, Taste and Cognition* Cambridge University Press, Cambridge UK, pp 408-420.

Hudson R, Laska M, Berger T, Heye B, Schopohl J y Danek A (1994) Olfactory function in patients with hypogonadotropic hypogonadism: an all or none phenomenon? *Chem Senses* 19: 57 - 69.

Hurtt ME, Thomas DA, Working PK, Monticello TM, Morgan KT (1988) Degeneration and regeneration of the olfactory epithelium following inhalation exposure to methyl bromide: pathology, cell kinetics and olfactory function. *Toxicol Appl Pharm* 94: 311-328.

Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informatica (INEGI) (2003) en www.inegi.gob.mx

Kaneda H, Maeshima K, Goto Naomi, Kobayakawa T, Ayabe-Kanamura S y Saito S (2000) Decline in taste and odor discrimination abilities with age, and relationship between gustation and olfaction. *Chem Senses* 25: 331 - 337.

Köster PE (2002) The specific characteristics of the sense of smell. En Rouby C, Schaal B, Dubois D, Gervais R, Holley A (Eds.). *Olfaction, Taste and Cognition* Cambridge University Press, Cambridge, UK, pp 27 - 43

Laing D (1991) Perception of complex smells. En *Encyclopedia of Human Biology* Vol. 5. Academic Press, New York, pp 759-767.

Lancet D (1986) Vertebrate olfactory reception. *Ann Rev Neurosci* 9: 329-355.

Laska M y Hudson R (1991) A comparison of the detection thresholds of odor mixtures and their components. *Chem Senses* 16: 651-662.

Laska M y Hudson R (1992) Ability to discriminate between related odor mixtures. *Chem Senses* 17: 403-415.

Laska M, Koch B, Heid B y Hudson R (1996) Failure to demonstrate systematic changes in olfactory perception in the course of pregnancy: a longitudinal study. *Chem Senses* 21: 567 - 571

Laska M, Distel H y Hudson R (1997) Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chem Senses* 22: 447 - 456.

Lanza DC y Clerico DM (1995) Anatomy of the human nasal passages. En Doty RL (Ed) *Handbook of Olfaction and Gustation* Marcel Dekker, Philadelphia, pp 53 - 73

Lewis JL y Dahl AR (1995) Olfactory mucosa: composition, enzymatic, localization, and metabolism. En Doty RL (Ed) *Handbook of Clinical Olfaction and Gustation* Marsel Dekker, New York, pp 33-52.

- Lu XC y Slotnick B** (1998) Olfaction in rats with extensive lesions of the olfactory bulb: implications for odor coding. *Neuroscience* 84: 849-866
- Maarse H** (1991) *Volatile Compounds in Foods and Beverages* Marcel Dekker, New York. 764 pp.
- Mackay-Sim A** (2003) Neurogenesis in the adult olfactory neuroepithelium. En Doty RL (Ed.). *Handbook of Olfaction and Gustation*, Marcel Dekker, Philadelphia, pp 93 - 113.
- Macleod AJ** (1980) Chemistry of odors. *Symp Zool Soc Lond* 45:15-34.
- Mautz W, Kleinman TM, Bhalla KD y Phalen FR** (2001) Respiratory tract responses to repeated inhalation of an oxidant and acid gas-particle air pollutant mixture. *Toxicol Sci* 61: 331-341.
- Meisami E y Najafi A** (1986) Several folds increase in the number of olfactory cells in postnatal cells in postnatal altricial mammals: facts and implications. *Int J Dev Neurosci* 4 (suppl) 563
- Meisami E** (1989) A proposed relationship between increases in the number of olfactory receptor neurons, convergence ratio and sensitivity in the developing rat. *Dev Brain Res* 46: 9-19.
- Meisami E, Louie J, Hudson R y Distel H** (1990) A morphometric comparison of the olfactory epithelium of new born and weanling rabbits. *Cell Tissue Res* 262: 89-97.
- Menco M y Morrison EE** (2003) Morphology of the mammalian olfactory epithelium: form, fine structure, function and pathology. En Doty RL (Ed) *Handbook of Olfaction and Gustation*, Marcel Dekker, Philadelphia, pp 17 - 49.
- Morrison EE y Costanzo RM** (1990) Morphology of the human olfactory epithelium. *J Comp Neurol* 297: 1-13.
- Morrison EE y Costanzo RM** (1992a) Morphology and plasticity of the vertebrate olfactory epithelium. En Serby MJ y Chobor KL (Eds) *Science of Olfaction* Springer Verlag, New York, pp. 31-50
- Morrison EE y Costanzo RM** (1992b) Morphology of the olfactory epithelium in humans and other vertebrates. *Microscopy Res Tech* 23: 49-61.
- Morrison EE y Moran** (1995) Anatomy and ultrastructure of the human olfactory neuroepithelium. En Doty RL (Ed) *Handbook of Olfaction and Gustation*. Marcel Dekker, New York, pp. 75-101.
- Moulton DG** (1974) Dynamics of cell populations in the olfactory epithelium. *Ann NY Acad Sci* 237: 52-61.

Murphy C, Schubert CR, Cruickshank KJ, Klein BE, Klein R y Nondahl DM (2002) Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 288: 2307 – 2312.

Murphy C, Doty RL y Heather JD (2003) Clinical disorders of olfaction. En Doty RL (Ed) *Handbook of Olfaction and Gustation* Marcel Dekker, New York, pp 461 – 478

National Ambient Air Quality Standard NAAQS (2002) en Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov>

Naessen R (1971) The “receptor surface” of the olfactory organ (epithelium) of man and guinea pig. *Acta Otolaryngol* 71: 335-348.

Navarrete-Palacios E, Hudson R, Reyes-Guerrero G y Guevara-Guzmán R (2003) Lower olfactory threshold during the ovulatory phase of the menstrual cycle. *Biol Psychol* 63: 269 - 279.

Reznik GK (1990) Comparative anatomy, physiology and function of the upper respiratory tract. *Environ Health Perspec* 85: 171-176.

Rotton J, Frey J, Barry T, Milligan M y Fitzpatrick M (1979) The air pollution experience and physical aggression. *J Appl Soc Psych* 9: 397-412.

Samet JM y Lambert W (1991) Epidemiologic approaches for assessing health risks from complex mixtures in indoor air. *Environ Health Perspec* 95: 71-74.

Schierhorn K, Zhang M, Matthias C y Kunkel G (1999) Influences of ozone and nitrogen dioxide on histamine and interleukin formation in a human nasal mucosa culture system. *Am J Cell Mol Biol* 20: 1013-1019.

Schiffman S (1992) Olfaction in aging and medical disorders. En Serby MJ y Chobor KL (Eds) *Science of Olfaction* Springer-Verlag, New York, pp 500 - 525

Schiffman S y Nagle T (1992) Effect of environmental pollutants on taste and smell. *Otolaryngol Head Neck Surg* 106: 693-700.

Schild D (1988) Principles of odor coding and a neuronal network for odor discrimination. *Biophys Journal* 54: 1001-1011.

Schild D (1991) Olfactory information processing. En *Encyclopedia of Human Biology* Vol. 5. Academic Press, New York, pp 523 - 525

Secretaria del Medio Ambiente SMA (2002) Publicaciones. Informe de la calidad del aire y tendencias 2002 para la zona metropolitana del Valle de México 2002-2010. www.sma.df.gob.mx

Secretaria del Medio Ambiente SMA (2003a) Publicaciones. Inventario de emisiones a la atmosfera en la zona metropolitana del valle de México. www.sma.df.gob.mx

Secretaria del Medio Ambiente SMA (2003b) Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA). www.sma.df.gob.mx

Semke E, Distel H, Hudson R (1995) Specific enhancement of olfactory receptor sensitivity associated with foetal learning of food odors in the rabbit. *Naturwissenschaften* 82: 148-149.

Shiple MT y Ennis M (1996) Functional organization of the olfactory system. *J Neurobiology* 30: 123-176.

Sistema de Informacion Ambiental (SIMA) (2003) en www.sima.com.mx / valle_de_mexico

Sistema de Monitoreo Atmosferico de la Ciudad de México (SIMAT) (2003) en SIMA 2003

Sistema de Monitoreo Atmosférico de la Ciudad de México (SIMAT) (2003a) Informe del estado de la calidad del aire y tendencias para la zona metropolitana del Valle de México,

Staes B (1996) Document 7538: The consequences of the Chernobil disaster. Committee on the Environment, Regional Planning and Local Authorities. Council of Europe-Parliamentary Assembly.

Stern K y McClintock MK (1998) Regulation of ovulation by human pheromones *Nature* 392: 177-179.

Sullivan SL (1999) Information coding in the mammalian olfactory system. En Bell GA y Watson AJ (Eds) *Tastes and Aromas, The Chemical Senses in Science and Industry* UNSW Press, Sydney, pp 130 - 137

Takagi SF (1989) *Human Olfaction*. University of Tokio Press, Japan, 481 pp.

Tresguerres J (1992) *Fisiología Humana*. Ed. Interamericana-Mc-Graw-Hill, Barcelona. pp 329 -341.

Tyler WS, Tyler NK, Last JA, Gillespe MJ y Barstow TJ (1988) Comparison of daily and seasonal exposures of young monkeys to ozone. *Toxicol* 50: 131-144.

Uraih LC y Maronpot RR (1990) Normal histology of the nasal cavity and application of special techniques. *Environ Health Perspec* 85: 187-208.

Vroon PA (1997) History of smelling. En Farrar, Straus y Giroux (Eds) *Smell, USA*, pp. 226.

Wang H, Wysocki CJ y Gold GH (1993) Induction of olfactory receptor sensitivity in mice. *Science* 260: 998-999

Weiler E y Farbman AI (1997) Proliferation in the rat olfactory epithelium: age-dependent changes. *J Neurosci* 17: 3610-3622

Weiler E y Farbman AI (1998) Proliferation decrease in the olfactory epithelium during postnatal development *Ann NY Acad Sci* 855: 230-234.

World Health Organization (1992) en www.who.int/en/

World Resources Institute (1998) en www.wri.org

Youngentob SL, Schwob JE, Sheehe PR y Youngentob LM (1997) Odorant threshold following methyl bromide induced lesions of the olfactory epithelium. *Physiol Behav* 62: 1241-1252.

ANEXO I

¿Tiene la contaminación del aire de la Ciudad de México algún efecto en el sentido del olfato?

Proyecto de colaboración UNAM-UAT

Una de las ciudades más contaminadas del mundo es la Ciudad de México. ¿Tendrá la contaminación algún efecto sobre el sentido del olfato?

Por medio del siguiente estudio se busca determinar si la contaminación atmosférica con la que vive la población de la Ciudad de México, tiene algún efecto sobre la percepción de los olores.

Para esto, es importante comparar datos obtenidos de sujetos que vivan en la ciudad contra aquellos que residan en una región geográfica con características semejantes pero sin problemas de contaminación atmosférica. Tlaxcala es por ello, el lugar ideal para la comparación con los habitantes de la Ciudad de México.

Las tres pruebas que se llevarán a cabo se realizan con olores cotidianos y no tóxicos. La primera prueba consiste en determinar el umbral del estímulo dado. La segunda es una prueba de discriminación de olores semejantes; y por último se aplica una prueba de reconocimiento, seguido por un breve cuestionario.

Es importante que no se ingieran alimentos ni bebidas (excepto agua) media hora antes de la prueba, ya que esto puede afectar la percepción de los olores.

Los resultados obtenidos serán confidenciales, por lo que se utilizarán códigos para su captura. Una vez finalizado el estudio, se les informaran los resultados obtenidos.

Dra. Robyn Hudson
Responsable del Proyecto
Investigadora Titular "C"
Instituto de Investigaciones Biomédicas
UNAM

Dra. Margarita Martínez
Co-responsable
Investigadora Titular "B"
Unidad Periférica IIB
UNAM en la UAT

ANEXO II a

Código o nombre (opcional) _____

Entrevistador _____

Fecha _____ 2003

Inicio _____ (hora)

Temperatura _____ (°C)

Humedad _____ (%)

Lugar _____

Edificio _____

¿Edad? _____ años

Sexo: F [] M []

¿Cuanto tiempo lleva viviendo en este lugar (en DF / estado de Talxcala)? _____ años

¿Actualmente donde reside (delegación / lugar)? _____

¿Donde lleva viviendo la mayoría de la vida (en DF / ???)? _____

I. ¿A qué te recuerda el olor?

II. ¿Tomabas esta bebida de niño?
(hasta los 10 años aprox.)

III. ¿En la actualidad toma esta bebida?

A. I. *(Fresa)*

		II.	III.
1	diario	[]	[]
2	más de una vez por semana	[]	[]
3	una vez por semana	[]	[]
4	nunca	[]	[]
5	ocasionalmente	[]	[]

B. I. *(Jamaica)*

		II.	III.
1	diario	[]	[]
2	más de una vez por semana	[]	[]
3	una vez por semana	[]	[]
4	nunca	[]	[]
5	ocasionalmente	[]	[]

C. I. *(Mango)*

		II.	III.
1	diario	[]	[]
2	más de una vez por semana	[]	[]
3	una vez por semana	[]	[]
4	nunca	[]	[]
5	ocasionalmente	[]	[]

ANEXO II b

Código _____ Entrevistador _____ Fecha _____

1. Naranja

Concentración	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Umbral detec.	
Umbral primera calidad	
Calidad	
Umbral café reconoc.	

2. Café

Concentración	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Umbral detec.	
Umbral primera calidad	
Calidad	
Umbral naranja reconoc.	

3. Atole Cajeta vs. Horchata

	Correcto	Incorrecto
1. CC vs. H		
2. HH vs. C		
3. CC vs. H		
4. HH vs. C		
5. HH vs. C		
6. CC vs. H		
7. CC vs. H		
8. HH vs. C		
9. CC vs. H		
10. HH vs. C		

ANEXO II c

Código _____ Entrevistador _____ Fecha _____

I ¿A qué te recuerda el olor?

**II. ¿Tomabas esta bebida de niño?
(hasta los 10 años aprox).**

III. ¿En la actualidad toma esta bebida?

D. I. (Atole cajeta)

		II.	III.
1	diario	[]	[]
2	más de una vez por semana	[]	[]
3	una vez por semana	[]	[]
4	nunca	[]	[]
5	ocasionalmente	[]	[]

E. I. (Horchata)

		II.	III.
1	diario	[]	[]
2	más de una vez por semana	[]	[]
3	una vez por semana	[]	[]
4	nunca	[]	[]
5	ocasionalmente	[]	[]

F. I. (Naranja)

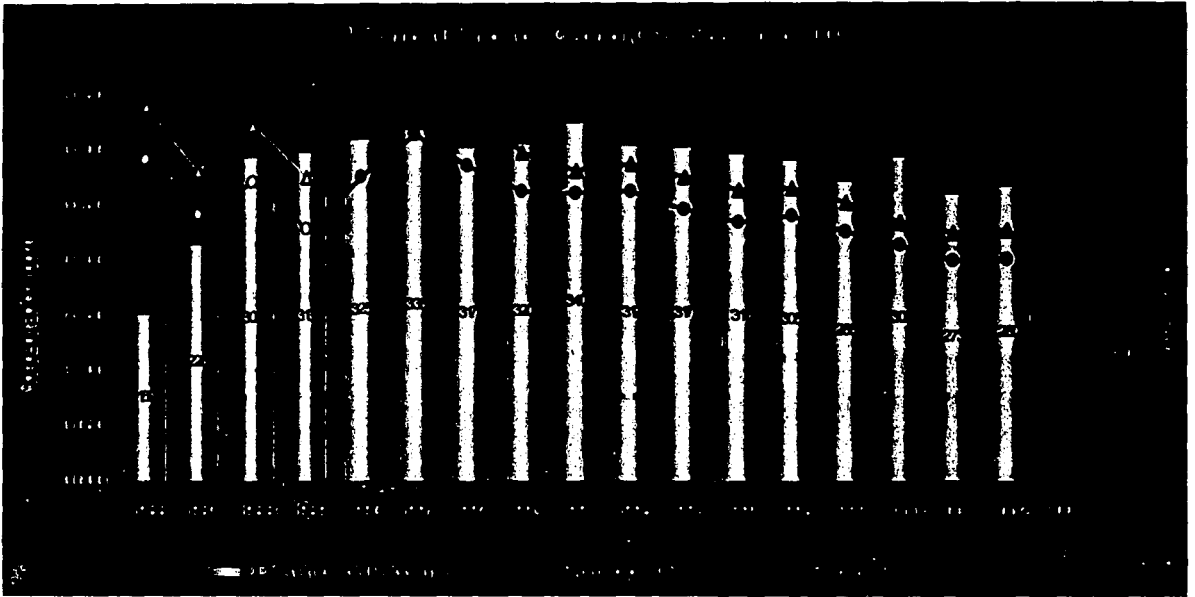
		II.	III.
1	diario	[]	[]
2	más de una vez por semana	[]	[]
3	una vez por semana	[]	[]
4	nunca	[]	[]
5	ocasionalmente	[]	[]

G. I. (Café)

		II.	III.
1	diario	[]	[]
2	más de una vez por semana	[]	[]
3	una vez por semana	[]	[]
4	nunca	[]	[]
5	ocasionalmente	[]	[]

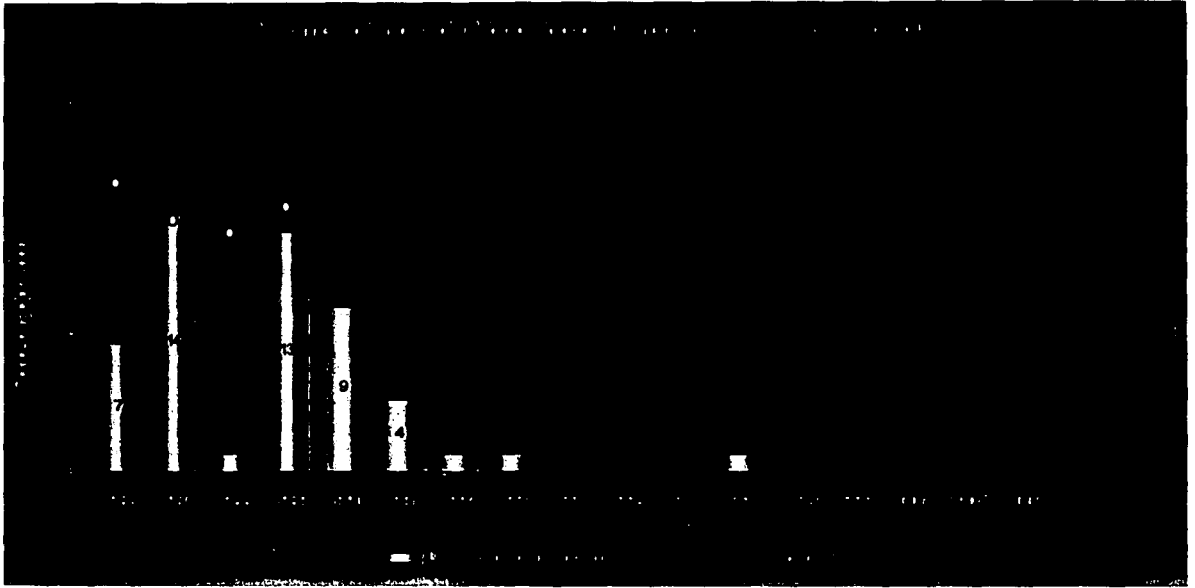
¿Ha padecido enfermedades relacionadas con el olfato? Si [] No []
¿cuáles? _____ **¿ahora?** Si [] No _____ (aprox. año)
¿Fuma diario? Si [] No []

Fin _____ (hora)



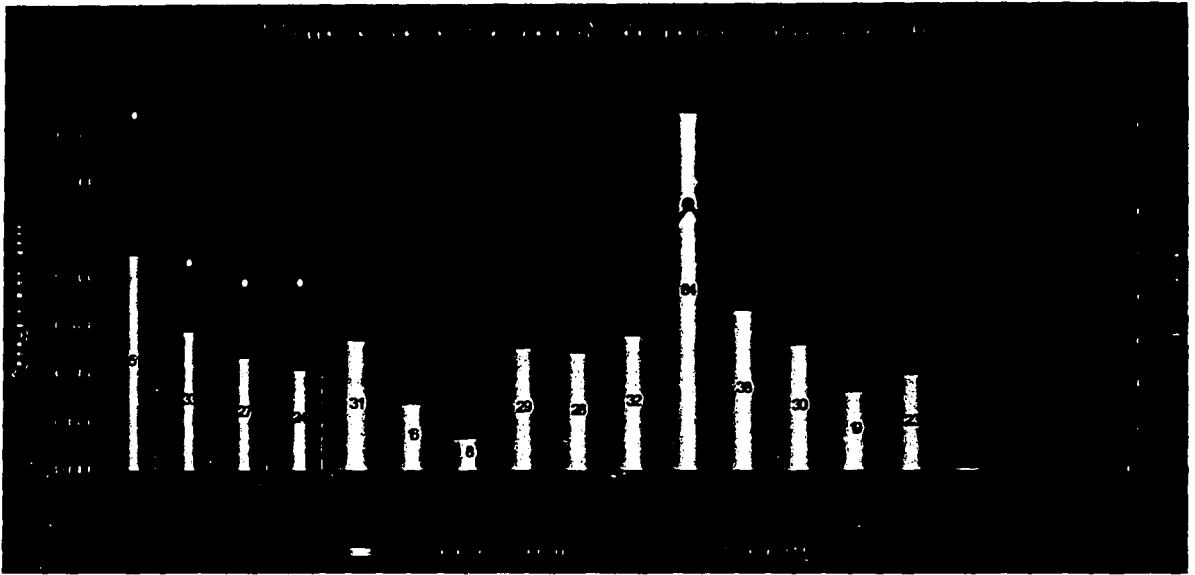
Gobierno del Distrito Federal – Secretaria del Medio Ambiente. Sistema de Monitoreo Atmosférico de la Ciudad de México. Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA) 2003. (tomado de www.sma.df.gob.mx).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



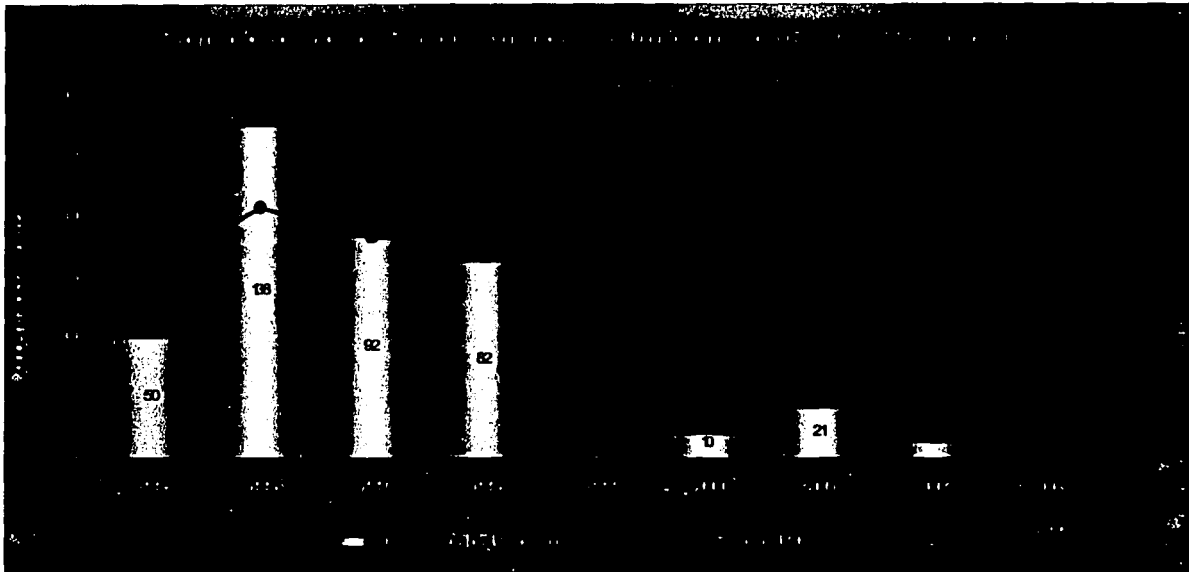
Gobierno del Distrito Federal – Secretaría del Medio Ambiente. Sistema de Monitoreo Atmosférico de la Ciudad de México. Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA) 2003. (tomado de www.sma.df.gob.mx).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Gobierno del Distrito Federal – Secretaría del Medio Ambiente. Sistema de Monitoreo Atmosférico de la Ciudad de México. Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA) 2003. (tomado de www.sma.df.gob.mx).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Gobierno del Distrito Federal – Secretaria del Medio Ambiente. Sistema de Monitoreo Atmosférico de la Ciudad de México. Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA) 2003. (tomado de www.sma.df.gob.mx).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN