



## INFLUENCIA DEL HÁBITO DE FUMAR EN LA APARICIÓN DE MODIFICACIONES HISTOLÓGICAS DEL EPITELIO RESPIRATORIO

Miguel Javier García Basulto<sup>1</sup>, Rosa María Marrero González<sup>2</sup>, Dra. MSc. Llanetsy Llanes Mesa<sup>3</sup>, Lic. MSc. Marjories Mirabal Nápoles<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de Cirugía General. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey

<sup>2</sup>Estudiante de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de Caumatología y Cirugía reconstructiva. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey

<sup>3</sup>Dra en Medicina. Especialista de I grado en Histología. Investigador agregado. Profesora de Morfofisiología Humana. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey

<sup>4</sup>MSc.Lic. En Biología. Investigador agregado. Profesora de Morfofisiología Humana. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey

Correspondencia a: Miguel Javier García Basulto. Correo: [mjgarcia@iscmc.cmw.sld.cu](mailto:mjgarcia@iscmc.cmw.sld.cu)

Recibido: 9 de marzo de 2015

Aceptado: 15 de mayo de 2015

### RESUMEN

Ante la exposición al tabaco o a otros irritantes, las vías aéreas experimentan importantes cambios en su estructura histológica. Con el objetivo de describir la influencia del hábito de fumar en la aparición de modificaciones histológicas del epitelio respiratorio, se revisaron un total de 29 artículos científicos. Se concluyó que el hábito de fumar determina estas transformaciones, las cuales se hacen progresivas y severas en la medida que aumenta el consumo. Los principales cambios histológicos a nivel del epitelio respiratorio, consecuencia de su exposición al humo del tabaco, son: atrofia celular, hiperplasia, metaplasia y displasia, así como alteraciones de la olfacción, diferentes tipos de rinitis y enfermedades neoplásicas.

Palabras clave: sistema respiratorio; mucosa respiratoria; hábito de fumar

### ABSTRACT

Like consequence the exposition to the tobacco or other irritant, the air roads experience important changes in their histological structure. With the objective of describing the influence of the smoking habit in the appearance of histological modifications of the breathing epithelium, 29 scientific articles were revised. You concluded that the smoking habit determines these transformations, which become progressive and severe in the measure that the consumption increases. The main histological changes at level of the breathing epithelium, consequence of it exposition to the tobacco's fume, are: cellular atrophies, hyperplasia, metaplasia and dysplasia, as well as alterations of the olfaction, different rhinitis types and tumour illnesses.

Key words: respiratory system; respiratory mucosa; smoking

## INTRODUCCIÓN

El sistema respiratorio está compuesto por órganos que realizan diversas funciones, una de ellas, y la más importante, es su capacidad de intercambiar dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y oxígeno (O<sub>2</sub>) con el medio ambiente, proceso al cual se le denomina hematosis. En su estructura se encuentran, además, otros miembros comprometidos con la fonación y el sentido del olfato, importantes procesos fisiológicos del organismo, que participan en su defensa frente a agentes patógenos y en la síntesis de determinadas hormonas.<sup>1, 2</sup>

Existen diferentes factores que provocan alteraciones en el funcionamiento normal de los órganos que conforman este sistema, entre ellos resaltan las modificaciones fisiológicas asociadas al envejecimiento del individuo: la predisposición genética, los factores inmunológicos, la contaminación ambiental, los inadecuados modos y estilos de vida, como las adicciones, fundamentalmente el tabaquismo, una de las mayores y más letales epidemias conocidas a nivel mundial.<sup>3</sup>

Estudios realizados en Cuba<sup>3</sup> han demostrado que mueren dos personas cada hora por causas atribuibles al tabaquismo, mortalidad, que por niveles alcanzados recientemente, pudiera estar subestimada, al haber tenido en cuenta en el análisis solo las afecciones más importantes asociadas al consumo de tabaco. Aun así, supera la proporción de mortalidad de la población adulta mundial (12 %) y la informada en países como Canadá (16,6 %), Paraguay (13,4 %) y Francia (12 %). En Estados Unidos y México se ha estimado en 24 y 27 %, respectivamente.<sup>4</sup>

Según revelan algunos estudios<sup>3, 5</sup>, en Cuba el 70 % de los fumadores refiere que intentaría dejar de fumar si su médico le prestara asesoría y apoyo. Sin embargo, en ocasiones, la prevalencia de fumadores entre el personal sanitario es alta e incluso superior a la de la población general, lo cual actúa de forma contraproducente y negativa en la percepción del riesgo por los propios profesionales y por la población.<sup>5</sup>

Los profesionales en formación de las carreras de las Ciencias Médicas deben conocer y establecer las relaciones entre esta adicción y los cambios morfológicos que se suceden a nivel del sistema respiratorio, para poder desplegar acciones de

prevención y promoción y constituir con su modo de actuación un ejemplo a imitar dentro de su radio de acción.

#### OBJETIVO

Describir la influencia del hábito de fumar en la aparición de modificaciones histológicas del epitelio respiratorio.

#### DESARROLLO

El primordio respiratorio aparece el día 28 del desarrollo embrionario como evaginación medial del extremo caudal de la pared ventral de la faringe (hendidura laringotraqueal).<sup>6, 7</sup> A partir de esta estructura se forman el epitelio respiratorio, las glándulas de la laringe, la tráquea y los bronquios, así como el epitelio pulmonar.

El sistema respiratorio comprende un conjunto de estructuras que se dividen en dos grandes grupos de acuerdo a su participación en el proceso de la respiración: las porciones conductora (constituida por un conjunto de cavidades o estructuras tubulares que tienen por finalidad conducir el aire desde el exterior a los pulmones en la inspiración o a la inversa en la espiración) y respiratoria (en la cual se realiza el intercambio gaseoso).<sup>6-10</sup>

Los componentes de la porción conductora presentan algunas características comunes, tales como: la existencia de un esqueleto óseo y/o cartilaginoso que permite a esta porción mantener su luz permeable al aire, y la presencia de un epitelio de revestimiento con cilios y células caliciformes, que sirven para humedecer el aire inspirado, así como limpiar y englobar respectivamente los gérmenes o partículas extrañas que llegan a penetrar en las vías respiratorias.<sup>8</sup>

Toda el área respiratoria está revestida por un epitelio pseudoestratificado cilíndrico, ciliado con células caliciformes, que se apoya sobre una membrana basal y una lámina propia subyacente de tejido conectivo, la cual contiene glándulas mucosas y serosas, y células como fibroblastos, linfocitos y macrófagos.<sup>10</sup>

La superficie del epitelio está recubierta normalmente de mucus producido por las células caliciformes y las glándulas de su lámina propia. La mucosa produce aproximadamente medio litro de líquido en 24 h. El mucus atrapa partículas de

polvo y gérmenes contenidos en el aire inspirado, los cuales son desplazados hacia la faringe por el movimiento ciliar que posee el epitelio; de esta manera son deglutidos o expectorados.<sup>9</sup>

En el epitelio respiratorio se pueden encontrar diferentes tipos celulares, mencionaremos a continuación los principales:

1. Células ciliadas: Son las más numerosas, constituyen el 30% de la población celular, tienen una estructura cilíndrica o cúbica, presentan un núcleo parabasal, aparato de Golgi poco desarrollado y mitocondrias abundantes que proporcionan la energía en forma de ATP para el movimiento ciliar el cual se produce por unos 200 cilios que se encuentran en su superficie. En los cortes histológicos aparecen prolongaciones filiformes cortas que se proyectan desde la superficie. Estos cilios realizan un movimiento coordinado de barrido en dirección a la faringe, eliminando partículas extrañas inhaladas y el moco que se produce en algunas enfermedades respiratorias.<sup>10-12</sup>

2. Células caliciformes o mucosas: Constituyen el 30% de la población celular, su número disminuye en las ramas más pequeñas de los bronquios. Son muy similares en su aspecto a las células caliciformes del intestino y se encuentran en todo el espesor del epitelio, donde producen mucinógeno. Tienen forma de cáliz o copa. En el interior de su citoplasma presentan un retículo endoplasmático rugoso desarrollado hacia la superficie basal, con basofilia a ese nivel, núcleo hacia la base y aparato de Golgi supranuclear, en su superficie apical se localizan numerosos gránulos de secreción. Con las tinciones de rutina (H-E) y observadas al microscopio óptico se visualizan con facilidad porque presentan un citoplasma pálido que destaca entre las células ciliadas. Cuando se tiñe con Ácido Peryódico de Schiff (PAS) muestra una coloración fucsia.<sup>11</sup>

3. Células basales indiferenciadas: Son pequeñas y piramidales, descansan en la lámina basal, sin llegar a la superficie libre del epitelio, característica ésta que le confiere el aspecto de varios estratos y en realidad es un epitelio simple, con células cuyos núcleos se sitúan a varias alturas. Presentan un citoplasma basófilo, con escasos organitos y abundantes polirribosomas. Constituyen una población de

reserva con potencialidad para reemplazar cualquier célula del epitelio, lo que permite la regeneración del mismo.<sup>12</sup>

4. Células neuroendocrinas o granulosa: Son denominadas además células de gránulos pequeños. Se distribuyen sobre la membrana basal y predominan en los bronquios más delgados. Son más numerosas en el pulmón fetal. Se le incluye a las células de Kulchitsky que a su vez forman parte de las células del sistema APUD (aminas precursoras que conducen a la descarboxilación) que se localizan principalmente en la bifurcación de los bronquios lobulares. Segregan hormonas y péptidos activos, en los que se incluyen bombesina, serotonina, somatostatina, calcitonina, ADH y ACTH. Son difíciles de diferenciar de las células basales con el microscopio óptico, por lo que es necesario utilizar técnicas de impregnación argéntica o inmunohistoquímica (cromogranina, sinaptofisina).<sup>12,13</sup>

Algunas de estas células se encuentran agrupadas y asociadas con fibras nerviosas formando los denominados cuerpos neuroepiteliales, que se cree intervienen en los reflejos que regulan el calibre de las vías aéreas o los vasos sanguíneos. Se originan de la cresta neural. Los tumores carcinoides se forman a partir de estas células.

5. Células en cepillo: Son células estrechas y cilíndricas, que se caracterizan por tener microvellosidades apicales largas, se les considera células receptoras porque se relacionan con fibras nerviosas aferentes. Algunos autores consideran estas células mucosas que han eliminado sus gránulos de mucígeno.<sup>13</sup> Existen las de tipo I y II.

6. Células M: Son células presentadoras de antígeno, ubicadas en las zonas de la lámina propia que contienen nódulos linfáticos. Estas son células especializadas, conforma de M, presentan en sus regiones baso-laterales numerosas invaginaciones de la membrana plasmática, que forman depresiones que contienen linfocitos, ellas captan y procesan los antígenos procedentes de la luz y los presentan a los linfocitos localizados en sus invaginaciones basales que emigran a los nódulos y a otros órganos linfoides para desarrollar la respuesta inmune.<sup>13</sup>

Alteraciones estructurales más frecuentes del epitelio respiratorio provocadas por la acción del tabaco.

El epitelio que recubre la porción conductora del sistema respiratorio es pseudoestratificado, cilíndrico, ciliado con células caliciformes y similar al de la porción respiratoria, se presume que la reactividad de la mucosa de todo el aparato respiratorio a agentes tóxicos es la misma, con la diferencia que el epitelio de la nariz entra en contacto primero con el ambiente y por lo tanto detiene o filtra algunas partículas durante el proceso de inhalación.

La exposición de la mucosa nasal a diferentes agentes contaminantes ha sido relacionada con alteraciones del epitelio como hiperplasia, metaplasia, displasia así como alteraciones de la olfacción, diferentes tipos de rinitis, principalmente alérgica y enfermedades neoplásicas tanto benignas como malignas.<sup>13</sup>

La citología del tracto respiratorio superior en fumadores puede ser un biomarcador para lesiones pulmonares, ya que ha mostrado igual especificidad y sensibilidad que la citología bronquial, siendo el hallazgo citológico más frecuente en pacientes fumadores la presencia de displasia media-severa en más de la mitad de los casos.<sup>14</sup>

La presencia de alteraciones epiteliales como la metaplasia-displasia puede representar un paso previo a la presencia de carcinoma in-situ.<sup>15</sup>

El consumo de tabaco y alcohol se señalan como las causas principales de cáncer en los diferentes órganos del sistema respiratorio. Hay evidencias también de un exceso de riesgo asociado a otros posibles factores: medioambientales, dietéticos y profesionales, entre otros.<sup>16</sup>

Estudios de medicina nuclear realizados por Marten Engelke<sup>17</sup> señalan que en pacientes fumadores pasivos la movilidad ciliar está disminuida en forma importante, pero no se han establecido de manera adecuada los cambios citológicos en esta mucosa y sus repercusiones a la salud.

Así mismo, se ha comprobado que existe una incidencia mayor de asma, bronquitis infecciosas y alergias, en pacientes fumadores pasivos que en aquellos que no se encuentran expuestos al humo.<sup>18</sup>

Durante la revisión del tema se pudo constatar que, además de las afecciones del epitelio respiratorio, también se producen daños a nivel de otras estructuras del sistema respiratorio, por ejemplo Thu KL y colaboradores<sup>14</sup> refieren que desde hace muchos años, se conoce que el humo del cigarro es capaz de inhibir la capacidad celular para inactivar a algunos tipos de eosinófilos a través de la inhibición de los macrófagos.

Histológicamente los principales cambios reportados a nivel de la porción conductora del sistema respiratorio superior de pacientes fumadores pasivos a través de biopsia son: atrofia celular y aumento de diámetro de los acinos glandulares, con la consiguiente inflamación y obstrucción de los bronquios. En el corte histológico se pueden observar los alvéolos ocupados por infiltrado inflamatorio, detritus celulares y moco.<sup>19, 20</sup>

Según Saldías<sup>21</sup> el consumo de tabaco ocasiona cambios patológicos en todos los componentes del aparato respiratorio. La exposición activa o pasiva a humo de tabaco ocasiona los siguientes cambios morfológicos en el pulmón:

- Inflamación y fibrosis peribronquiolar.
- Alteración de la estructura y función del epitelio alveolar.
- Engrosamiento de la íntima vascular.
- Destrucción de alvéolos.

El mismo autor refiere que las alteraciones funcionales asociadas al tabaquismo incluyen la disminución del clearance mucociliar de sustancias inhaladas, favorece la adherencia de microorganismos a la mucosa respiratoria y cambios en la permeabilidad alvéolo-capilar secundario al aumento en el número y actividad de las células inflamatorias en el pulmón.

En la literatura relacionada con la anatomía patológica<sup>22</sup> se plantea que la demostración de una relación entre tabaco y cáncer en los órganos del sistema

respiratorio es absolutamente incontrovertible. La mayor parte de la extensa documentación se recoge en dos informes: el del Royal College of Physicians y el de United States Surgeon General. La demostración global es de tres tipos: estadística, clínica y experimental.

Luego del análisis de la bibliografía consultada<sup>8</sup> se puede señalar que hay coincidencia en el cáncer traqueobronquial, en cuanto a la epidemiología, la cual está cambiando en diversas partes del mundo: en los países industrializados se declara una tendencia a declinar la incidencia en hombres mientras se incrementa en mujeres.

Para el año 2030 se prevé en 26 millones de casos nuevos y 17 millones de muertes, debido a las complejas interacciones de factores de riesgo no modificables (susceptibilidad genética y edad) y modificables (tabaquismo, agentes infecciosos, dieta y actividad física)<sup>25</sup>. En Cuba, según datos de Anuario Estadístico de Salud y el Registro Nacional de Cáncer, la mortalidad por tumores malignos se incrementa en el tiempo; es la segunda causa de muerte para todos los grupos de edades desde 1958 y la principal causa de muerte entre 15 y 64 años; el 62,7% de las muertes y 53% de los casos nuevos ocurren en el grupo de 65 y más años<sup>26</sup>. Se estimó que en el 2015 habrían 45 000 casos nuevos de cáncer en nuestro país, en este incremento influye, entre otros factores de riesgo, el tabaquismo.

## CONCLUSIONES

El hábito de fumar determina modificaciones histológicas en el epitelio respiratorio, las cuales se hacen progresivas y severas en la medida que aumenta el consumo. Los principales cambios histológicos reportados a nivel del epitelio respiratorio son: atrofia celular, hiperplasia, metaplasia y displasia además de alteraciones de la olfacción, diferentes tipos de rinitis, principalmente alérgica; y enfermedades neoplásicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Okoli CT, Khara M. Correlates of secondhand tobacco smoke exposure among individuals with a history of substance use and/or psychiatric disorders participating in a tobacco treatment program in Vancouver, Canada. *Community mental health journal*. 2014; 50(6): 729-36.
2. Crane-Godreau MA, Payne P. A history of second hand smoke exposure: are we asking the right questions? *Frontiers in physiology*. 2013;4:25.

3. Varona P, Herrera D, García RG, Bonet Gorbea M, Romero T, Venero Fernández SJ. Mortalidad atribuible al tabaquismo en Cuba. Rev Cubana Salud Pública 2009; 35(2): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662009000200015&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662009000200015&lng=es).
4. Rehm J, Baliunas D, Brochu S, Fisher B. The costs of substance abuse in Canadá 2002. 2006. Disponible en: [http://www.google.es/search?hl=es\\_q=Rehm+J.%2CBaliunas+D.%2C+Brochu+S.\\_btnG=Buscar+con+Google\\_meta=](http://www.google.es/search?hl=es_q=Rehm+J.%2CBaliunas+D.%2C+Brochu+S._btnG=Buscar+con+Google_meta=)
5. Oliva E, Morales JM, Domínguez SI, Acebo F. Prevalencia del hábito de fumar en estudiantes de profesiones de la salud. Matanzas. 2008-2009. Rev. Med. Electrón. 2010; 32(6). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242010000600003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242010000600003&lng=es).
6. Ilgun R, Yoldas A, Kuru N, Ozkan ZE. Macroscopic anatomy of the lower respiratory system in mole rats (*Spalaxleucodon*). Anatomia, histologia, embryologia. 2014; 43(6): 474-81.
7. Ou SH. Republished: Lung cancer in never-smokers. Does smoking history matter in the era of molecular diagnostics and targeted therapy? Journal of clinical pathologic. 2013; 66(10): 839-46.
8. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. Interamericana. McGraw-Hill. 1998
9. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Losclaso J. Harrison, principios de Medicina Interna. 18ª ed. México: McGraw Hill. 2012. Pp 2736-39
10. Junqueira LC, Carneiro J. Histología básica. Texto y atlas. 6ª ed. España: Ed. Masson SA. 2005.
11. Ross MH, Kaye GI, Pawlina WH. Histología texto y atlas color con Biología celular y molecular. 4ta ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana. 2005
12. - Gartner LP, Hiatt JL. Histología: texto y atlas. México: MacGraw-Hill Interamericana. 1997.
13. Ham AW. Tratado de Histología general. 9ª ed. La Habana: Editorial científico técnica. 1983
14. Thu KL, Vucic EA, Chari R, Zhang W, Lockwood WW, English JC, et al. Lung adenocarcinoma of never smokers and smokers harbor differential regions of genetic alteration and exhibit different levels of genomic instability. PloS one. 2012; 7(3).
15. Lance JJ. Epidemiología del cáncer de laringe en Cuba. [Tesis doctoral] ENSAP. La Habana 2010.
16. Vassallo R. Diffuse lung diseases in cigarette smokers. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2012; 33(5): 533-42.
17. Marten-Engelke K. Interstitial lung diseases (ILD) in smokers: spectrum in high resolution computed tomography (HRCT). Der Radiologe. 2013; 53(9): 817-29
18. Tamashiro E. Efeitos da exposição à fumaça de cigarro sobre a cilio gênese e formação de biofilmes bacterianos no epitelio respiratório [Tese de Doutorado] - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, 2009
19. Kopinski P, Dyczek A, Chorostowska-Wynimko J, Marszalek A, Balicka-Slusarczyk B, Kubiszewska I, et al. Higher incidence of alveolar lymphocytes (AL) apoptosis in smokers depends on BCL-2 expression and specific response to tumor necrosis factor alpha (TNFalpha). Bronchoalveolar lavage (BAL) material analysis from selected interstitial lung diseases (ILD) and healthy controls. Przegląd Lekarski. 2012; 69(10): 731-6
20. Hamm JT, Yee S, Rajendran N, Morrissey RL, Richter SJ, Misra M. Histological alterations in male A/J mice following nose-only exposure to tobacco smoke. Inhalation Toxicol. 2007; 19: 405-18.
21. Saldías PF, Méndez CI, Ramírez RD, Díaz PO. El riesgo de infecciones respiratorias en el fumador activo y pasivo. Rev. chil. enferm. respir. 2007; 23(3). Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-73482007000300005&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482007000300005&lng=es)
22. Robbins SL, Ramzi S, Cotran MD. Patología Estructural y Funcional. La Habana: Editorial Revolucionaria; 1988. p. 742-43.
23. Doll R, Hill A. Smoking and carcinoma of the lung. BMJ 1950; 2: 739-48
24. Jema IA, Siegel R, Ju J, Ward E. Ca Cancer J Clin 2010; 60: 277-300

25. ThunMJ, John Oliver DeLancey, Melissa M. Center, AhmedinJemal and Elizabeth M. Ward. The global burden of cancer: priorities for prevention. Carcinogenesis 2010 31(1): 100-10.
26. Nenínger E. Inmunoterapia activa específica con la vacuna Egf en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado[Tesis doctoral]. Ciudad de la Habana. 2011.