

Análisis al microscopio electrónico de la mucosa nasal de pacientes ex-adictos a la cocaína

Lisela Moreira Carmona¹, Ana. V. Guevara Arroyo² y Olga Arroyo Gutiérrez¹

¹ Unidad de Microscopía Electrónica, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

² Servicio Otorrinolaringología, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica.

Abstract: Normal and pathological human nasal mucous biopsies were used and obtained surgically. Pathological one were taken from cocaine addicted patients who had been using this drug during many years mainly by snorting via. From the clinical point of view all patients presented similar symptoms among which the most common were acute and chronic rhinitis, sneeze and bleeding. All cases include showed evident tissue desorganization that ultrastructurally present partial or total lost of cilia as well as disruption between epithelia and basal lamina. Although, normal tissue was substituted by abundant fibrous tissue explaining why this tissue lost its normal function. All described alterations were analyzed by transmission electron microscope and scanning electron microscope.

Key words: Cocaína, ultraestructura, mucosa nasal, drogadicción, microscopía electrónica

La cocaína es un alcaloide natural extraído de las hojas de plantas de las especies *Erythroxyton coca* (Erythroxytonaceae) (Snyder & Snyder 1985, Lee *et al.* 1991) y *Erythroxyton novogranatense* (Erythroxytonaceae) (Van Dyke & Byck 1982). Se consigue en dos diferentes formas: cocaína hidrociorada que es débil al calor y soluble en agua por lo que generalmente es administrada por vía oral, intravenosa o por aspiración nasal y un segundo tipo la cocaína alcaloide que es estable al calor e insoluble en agua y generalmente se administra por inhalación (Volpe 1992).

La cocaína tiene efectos drásticos sobre el sistema nervioso central y periférico; debilita o impide la recuperación de la norepinefrina y epinefrina por parte de las terminaciones presinápticas acumulando los neurotransmisores en las sinapsis; resultando una activación exacerbada de los sistemas adrenérgicos lo que causa los efectos agudos más dramáticos de esta droga, entre ellos: hipertensión, taquicardia y vasoconstricción. Además, la cocaína inhibe la retroalimentación de la dopamina uniéndose a su transportador. La dopamina consecuentemente se acumula

en las divisiones sinápticas y activa los sistemas dopaminérgicos. Esa activación es crucial en el estado de euforia que le sigue a la ingestión de cocaína. En este proceso se involucra la vía mesolímbica o mesocortical, o ambas. Para la activación de las vías también cuenta la calidad o pureza de la droga. Es interesante que el uso prolongado de dopamina progresivamente consume sus reservas de las terminaciones nerviosas; esa disminución es importante para la baja de la euforia que es prominente durante el cuadro y para favorecer la subsecuente dependencia a la droga (Jackson & Hersey 1991, Volpe 1992).

En tercer lugar la cocaína inhibe la homeostasis de serotonina bloqueando la retención del triptófano (su precursor) y la serotonina misma. Esto altera el ciclo de sueño-vigilia (disminuye el sueño) y aumenta los efectos excitativos centrales de la dopamina. Finalmente, la cocaína actúa sobre los nervios periféricos para preveer el aumento en la permeabilidad de los iones de sodio que se requieren para iniciar y propagar los impulsos nerviosos, a este efecto se le atribuye la acción anestésica local de la cocaína (Jackson & Hersey 1991, Volpe 1992).

Contrario a la creencia popular, la cocaína no debilita solamente a nivel psicológico sino también a nivel físico, cualquiera que sea la vía de consumo (Lee *et al.* 1991). Las complicaciones crónicas no psiquiátricas del abuso de la cocaína dependen de la ruta de administración, de la dosis y la frecuencia con que se suministre la droga (Van Dyke & Byck 1982). El fumado puede causar carraspera, tos crónica, jadeo, dolor de garganta crónico y complicaciones pulmonares severas tales como insuficiencia pulmonar y ruptura traqueobronquial. Por otra parte, la administración intravenosa con droga pura o contaminada puede resultar en septicemia con complicaciones como endocarditis, hepatitis y absesos de piel localizados. La inhalación de la cocaína pura o adulterada puede causar isquemia mucopericondrial nasal y necrosis, con la resultante perforación del septo nasal, sinusitis con osteitis, pérdida del olfato y el paladar (Sweitzer 1986).

Clínicamente, la inhalación de cocaína lleva a la aparición de una serie de problemas comunes: estornudos, rinitis aguda o crónica; los cuales son los síntomas comunes de muchos cuadros alérgicos (Snyder & Snyder 1985, Schwartz *et al.* 1989). Muchas veces, los cuadros se complican cuando se trata de pacientes alérgicos que, además, son adictos a la cocaína, en cuyo caso la tumefacción característica de las membranas de la mucosa nasal, típica de alergias, son sustituidas por membranas eritematosas con presencia de hemorragia (Snyder & Snyder 1985). Se ha informado, como se menciona anteriormente, que el septo nasal con frecuencia se ulcera y puede llegar a perforarse (Schweitzer 1986, Becker & Hill 1988, Schwartz *et al.* 1989, Lee *et al.* 1991).

Para complicar más la labor del clínico, la necrosis inducida por la inhalación de cocaína, además, presenta características similares desde el punto de vista clínico e histológico al granuloma de la enfermedad idiopática destructiva de la línea media. Ambos, generan ulceraciones progresivas de estructuras de la línea media del tracto respiratorio superior e histológicamente se observa inflamación crónica y aguda con necrosis. La muerte es inevitable en la enfermedad destructiva de la línea media a menos que altas dosis de radioterapia sean suministradas, por tanto, esta es otra razón para hacer un diagnóstico temprano y diferencial entre ambos tipos de patologías (Becker & Hill 1988).

Interesadas en conocer las alteraciones tisulares y celulares sobre la mucosa nasal, resultantes de la adicción a la cocaína se desarrolló el presente estudio con la ayuda de pacientes en proceso de rehabilitación, ya que poco se conoce sobre los efectos posteriores al uso crónico de esta droga.

MATERIAL Y METODOS

Se tomaron biopsias de mucosas nasales de cinco individuos quienes en su adolescencia fueron adictos a la cocaína, las cuales se analizaron contra muestras control de biopsias obtenidas durante cirugías nasales reconstructivas de pacientes que nunca emplearon cocaína y cuyos epitelios mostraban arquitectura normal. Las biopsias fueron colectadas en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica. La preparación de las muestras así como la observación de las mismas se realizó en la Unidad de Microscopia Electrónica (U.M.E.) de la Universidad de Costa Rica. Todas las biopsias fueron procesadas para el microscopio electrónico de barrido (MEB) y de transmisión (MET) según se describe a continuación.

Microscopia electrónica de barrido: Las biopsias de la mucosa nasal fueron fijadas por inmersión en una mezcla de glutaraldehído al 2.5% y paraformaldehído al 2% en amortiguador de fosfatos durante 3 horas a 4°C. Se realizaron lavados consecutivos con el mismo amortiguador. Procediéndose a posfijarlo durante 1 hora, en una solución amortiguada de tetraóxido de osmio (OsO_4) al 1%. La deshidratación se realizó a través de un gradiente ascendente de etanol y se secaron por sublimación empleando alcohol terbutílico en el secador VFD-20 (Vacuum Device, Japón). Las muestras se cubrieron con una capa de oro de aproximadamente 25 nm empleando un cobertor iónico IB-3 (EIKO, Japón), equipado con magneto.

La observación y registro de las muestras se logró en el MEB S-570, HITACHI, a un voltaje de aceleración de 15 Kv.

Microscopia electrónica de transmisión: La pequeña porción de la mucosa nasal fue orientada, seccionada y fijada por inmersión en una mezcla de glutaraldehído al 2.5 % y

paraformaldehído al 2 % en amortiguador de fosfato de sodio 0.1 M. pH 7.4 , durante 3 horas a 4°C. Posteriormente, se lavó con solución de fosfato de sodio. Se posijó con OsO₄ al 1% en el mismo tampón durante 1 hora. La deshidratación se realizó a través de un gradiente de etanol (30%-100%). Se infiltró empleando mezclas de óxido de propileno y resina epóxica (fórmula de Spurr). La polimerización se realizó a 65 °C.

Las secciones se lograron con cuchillas de vidrio con los ultramicrotomos Sorvall MT-2B y LKB-8800. Se colectaron secciones de un grosor aproximado a los 60 nm en rejillas de cobre de 75 y 150 *mesh* recubiertas con membranas de Formvar al 0.5%. Se tiñeron con acetato de uranilo al 4 % en solución etanólica al 50% y solución acuosa de citrato de plomo al 1% pH 12. Se observaron en el MET H-7000, HITACHI, con voltaje de aceleración entre 75 y 100 Kv.

RESULTADOS

Las biopsias controles mostraron al MEB la arquitectura normal descrita para las mucosas que revisten la cavidad nasal (Sorokin 1983). La presencia de los cilios del epitelio normal (Fig.1) y de los ductos excretorios (Fig. 2) contrastan fuertemente con la arquitectura mostrada por las mucosas afectadas (Fig. 3) en las cuales aparecen áreas de tejido severamente afectado, muchas veces con apariencia de "esponja" (Fig. 3a), en donde las estructuras ciliares se han perdido y por ende la integridad tisular (Fig. 3b). Es evidente la destrucción tisular con zonas carentes de cepillos epiteliales y la presencia de acúmulos de secreción (Fig. 4).

A nivel de MET, en condiciones normales existe continuidad entre la capa ciliar y la lámina basal (Fig 5a). Mientras que en los casos de los ex-adictos se muestra una clara discontinuidad entre ambas, además de observarse separación entre las células del mismo epitelio (Fig 5b).

En condiciones normales hay abundantes conductos de secreción en la submucosa, mientras que prácticamente desaparecen de ella en el tejido de nuestros pacientes, generándose la sustitución de tejido normal por tejido fibroso (Fig. 6). La presencia de células inflamatorias es frecuente (Fig. 7), lo cual es de esperar ya que el proceso inflamatorio es parte importante tanto en la muerte celular, como en la remoción

de basuras (detritus) para el desarrollo de fibrosis. Es frecuente además, observar terminaciones nerviosas expuestas en la periferia del tejido alterado (Fig. 8).

DISCUSION

Según se ha descrito, la cocaína por sus características químicas, se absorbe por simple difusión en los tejidos, esto se facilita según la vía de uso: inhalación, inyección intramuscular o fumado. Además, otro factor que interviene es la fórmula de preparación de las mezclas que los distribuidores utilizan, ya que las mismas abaratan el producto y aumentan el contenido de contaminantes y cristales. Estos últimos penetran a nivel de la mucosa nasal a manera de proyectil lacerando el tejido y ayudan a desencadenar la desorganización tisular. Con el uso persistente de la droga pura o adulterada, se producen alteraciones que llevan a necrosis y posterior sustitución del tejido por fibrosis, implicando la pérdida total o parcial de sus funciones normales de barrido y expulsión de agentes extraños. Dentro de las sustancias que se emplean para mezclar y abaratar los costos de la preparación, se encuentran el azúcar en polvo, los anestésicos locales, anfetaminas y quinina (Becker & Hill 1988); incluso, según comunicación personal con adictos, para garantizar una absorción más rápida y mayor del producto por las laceraciones que causan, emplean limaduras de materiales, principalmente ladrillo. Debido a que todos los cristales, tanto de la cocaína como de los adulterantes, inducen respuesta inflamatoria por reacción a cuerpo extraño también ayuda a la fuerte vasoconstricción, típica de las submucosas de individuos con adicción (Miller *et al.* 1977, Chow *et al.* 1990). Los adictos de recursos económicos altos, emplean después de las corridas de coca inhaladores, atomizadores y gotas nasales los cuales contienen fenilefrina, oximetazolina, dipropionato de beclometasona y flunisoluro todos vasoconstrictores de prescripción legal los que contribuyen a la necrosis mucopericondrial nasal y a la perforación del septo (Schweitzer 1986). La perforación del septo cartilaginoso nasal, probablemente, resulta de la acción conjunta de varios factores perjudiciales como el efecto vasoconstrictor de la droga, el efecto irritante de los adulterantes de la cocaína "callejera", el efecto traumático de

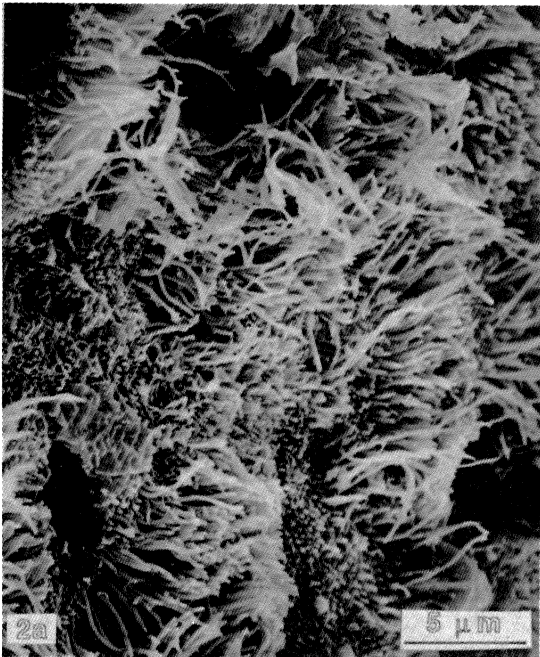


Fig. 1: Mucosa nasal humana normal. Obsérvese las vellosidades y sus cilios poblando la superficie y orientados en una misma dirección (MEB). Fig. 2: a. Mucosa nasal humana normal, donde se muestra los ductos excretores y presencia abundante de cilios (MEB). b. Apreciese detalle de un ducto excretor (MEB).

las frecuentes agresiones a la mucosa y los efectos de las infecciones localizadas recurrentes (Schwartz *et al.* 1989).

En nuestro estudio, la abundante capa ciliar que presenta el tejido normal de mucosa nasal contrasta con el observado en las biopsias de

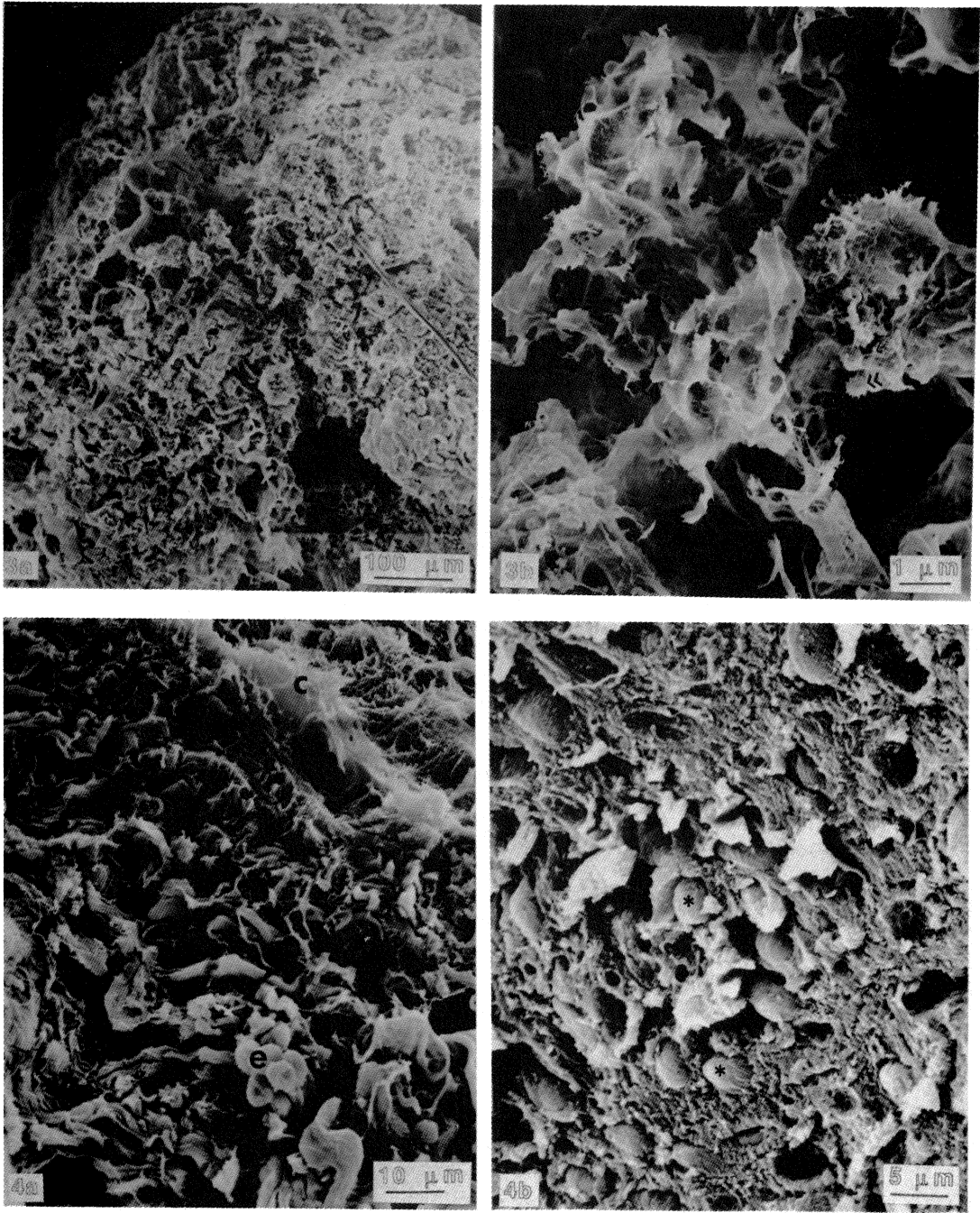


Fig. 3: a. Arquitectura de la mucosa nasal cuya alteración toma apariencia de esponja con ausencia de vellosidades y sus cilios (MEB). b. Detalle a mayor amplificación de la superficie nasal, apreciese acumulación de costras. Obsérvese además, partículas extrañas semejantes a polen o esporas de hongos (<<), (MEB). Fig. 4: a. Detalle de la superficie nasal en la cual es evidente la desorganización tisular (ausencia de cepillos), algunos eritrocitos (e) y costras (c) acumuladas sobre la superficie (MEB). b. Superficie nasal en la que se nota la ausencia de los cepillos epiteliales y la presencia de acúmulos de secreción (*) (MEB).

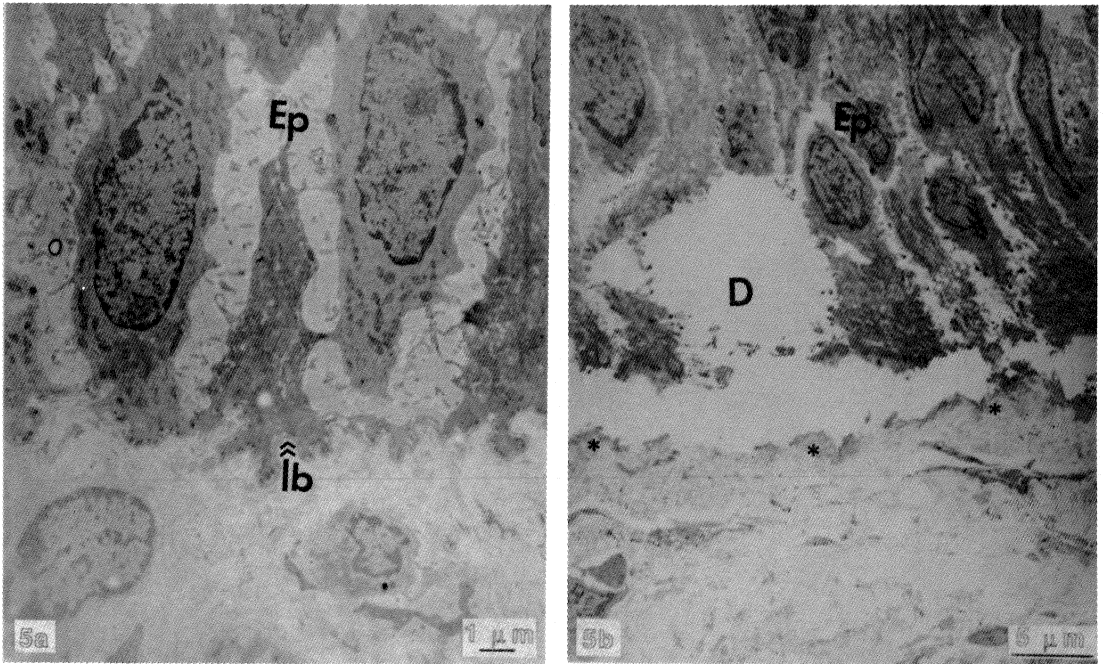


Fig. 5: a. Corte fino del epitelio (Ep) de la mucosa nasal humana normal. La estructura tisular se observa conservada y continua, incluyendo la lámina basal ($\llcorner\text{lb}$), (MET). b. Corte fino del epitelio (Ep) de la mucosa nasal humana en donde la estructura tisular se observa discontinua (D) y también la lámina basal ($\llcorner\text{lb}$), (MET).

los pacientes ex-adictos a la cocaína los cuales presentan una arquitectura que simula los esqueletos de algunos corales en donde es evidente que la organización estructural normal ha desaparecido, indicando que el tejido difícilmente regenerará y que en lo sucesivo el paciente mostrará gran susceptibilidad a infecciones que normalmente se evitan gracias a la integridad y la función relevante como barrera natural de defensa que esta posee. Las alteraciones descritas anteriormente se traducen en una exacerbada secreción de moco, el cual se acumula formando costras que causan en el individuo molestias y dificultades principalmente en la función de ventilación, obligándoles a acudir al clínico para su remoción y mejorar su condición. Sumado, a lo anterior, el hecho de que la cocaína debilita tanto a nivel psicológico como físico, es lógico que el individuo se convierta en presa fácil de un alto número de procesos infecciosos y daños irreversibles a nivel sistémico (Sweitzer 1986).

Es de suma importancia que el clínico especializado reconozca a tiempo la causa de las

lesiones inducidas que le garanticen un diagnóstico diferencial respecto a otras patologías; ya que nunca como ahora la cocaína se ha convertido en la "droga de moda". La cocaína pura estuvo durante muchos años limitada a cierta "clase socioeconómica" con los ingresos monetarios capaces de obtenerla, en cierta forma una situación similar a la presentada para la cultura Inca (Van Dyke & Byck 1982). La situación ha cambiado ya que la forma conocida como piedras ("crack") son de un costo relativamente barato por lo que ha permitido y difundido el abuso de esta droga.

Consideramos interesante continuar con este tipo de estudio, ya que los resultados obtenidos hasta la fecha, aunque proporcionan información valiosa del daño ocasionado por esta droga y de las consecuencias que sufren estos pacientes, no permiten especular sobre la posibilidad de proporcionar mejoras en el tratamiento, lo cual puede ser en el futuro uno de los principales objetivos. Por ser este un estudio preliminar esperamos despierte el interés de clínicos especializados en la materia para

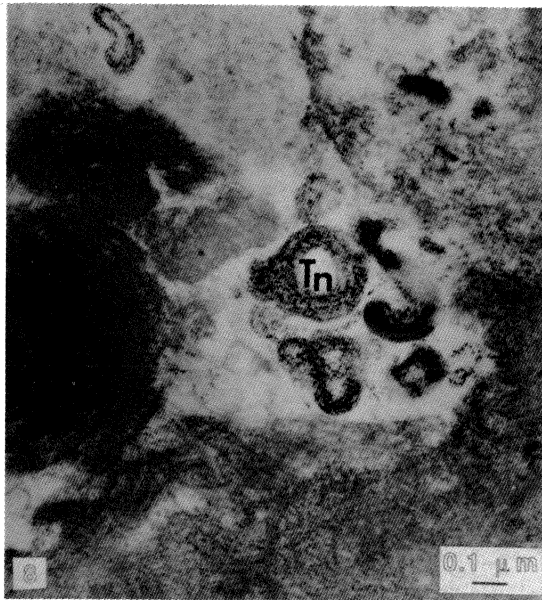
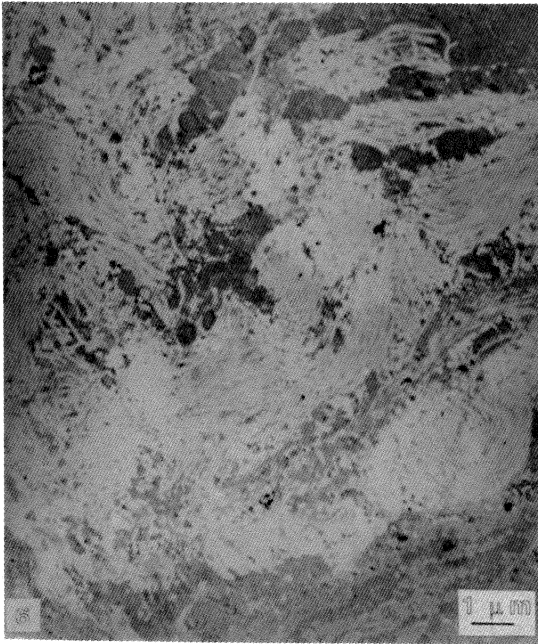


Fig. 6: El tejido normal de la submucosa llega a ser sustituido por abundante fibrosis (MET). Fig. 7: Presencia de células inflamatorias en la mucosa nasal (MET). Fig. 8: Terminaciones nerviosas expuestas (MET).

que se realicen investigaciones de seguimiento que permitan conocer las diferentes etapas o problemas que se suscitan según el tiempo de adicción, ya que en nuestro caso fue la etapa de ex-adicción de la que podemos aportar datos.

AGRADECIMIENTO

Al personal de la Unidad de Microscopia Electrónica, especialmente al Sr. Guillermo Vargas Herrera y a la Sra. Jéssica Coto Arce.

RESUMEN

Se analizaron biopsias obtenidas quirúrgicamente de mucosa nasal humana normal y de pacientes que fueron adictos durante su adolescencia a la cocaína, quienes la emplearon durante varios años principalmente por inhalación. Desde el punto de vista clínico, estos pacientes presentaron síntomas comunes entre los que destacan rinitis aguda o crónica, estornudos y sangrado. Todos los casos incluidos presentaron una evidente desorganización tisular, que ultraestructuralmente se traduce en pérdida parcial o total del estrato ciliar, así como, la continuidad de este epitelio con la lámina basal en la que normalmente se asienta, observándose un desprendimiento o ruptura entre estos dos estratos. Además, ocurre una sustitución notable de tejido normal por abundante tejido fibroso, lo que explica la disfunción que se genera en el área.

REFERENCIAS

- Becker G.D. & S. Hill. 1988. Midline Granuloma due to illicit cocaine use. *Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 114: 90-91.
- Chow J.M., A.L. Robertson & R.J. Stein. 1990. Vascular changes in the nasal submucosa of chronic cocaine addicts. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 11: 136-143.
- Jackson R.T. & S. J. Hersey. 1991. Interaction of cocaine with nasal mucosa. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 117: 975-979.
- Lee C.Y.S., H. Mohammadi & R.A. Dixon. 1991. Medical and dental implications of cocaine abuse. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 49: 290-293.
- Miller S.H., B. Dvorchik & T.S. Davis. 1977. Cocaine concentrations in the blood during rhinoplasty. *Plast Reconstruct Surg.* 60: 566-571.
- Schwartz R.H., T. Estroff, D.N.F. Fairbanks & N.G. Hoffmann. 1989. Nasal symptoms associated with cocaine abuse during adolescence. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 115: 63-64.
- Schweitzer V.G. 1986. Osteolytic sinusitis and pneumomediastinum: deceptive otolaryngologic complications of cocaine abuse. *Laryngoscope* 96: 206-210.
- Snyder R.D. & L.B. Snyder. 1985. Intranasal cocaine abuse in an allergists office. *Allergy* 54: 489-492.
- Sorokin S.P. 1983. *The Respiratory System*. En: Weiss L. 1983. *Histology: Cell and Tissue Biology* 5^a ed. Elsevier Biomedical. New York, USA. 1219 p.
- Van Dyke C. & R. Byck. 1982. Cocaine. *Sci. Am.* 246: 128-141.
- Volpe J.J. 1992. Effect of cocaine use on the fetus. *N. Engl. J. Med.* 327: 399-407.