

Caracterización de un modelo experimental de alveolitis alérgica experimental <i>extrínseca. N. Barquín, Páramo, L. Terán, R. Barríos, T. Fortoul, M. Selman</i> .....	31
Hidatidosis pulmonar autóctona. Presentación de un caso. <i>Rubén Argüero y F. Gerardo Rico</i> .....	37
Cuerpos ferruginosos en pulmón de perro. <i>Nuria de Buen de Argüero, Patricia Alonso de Ruiz y Héctor Orozco Esteves</i> .....	39
Mortalidad en ventilación mecánica prolongada. A propósito de 266 casos <i>F. Gerardo Rico, Rubén Argüero, Harumi Ando, Arturo Sánchez, Faustino Olivarés, Miguel A. Escalante, Fernando Molinar y Alicia Hernández</i>	43

# Berotec\* aerosol



MAS AIRE

para sus pacientes

Los silbidos no siempre  
son trinos...



**NOVEGAN** 

**ELIMINA EL BRONCOESPASMO.  
BRONQUITIS AGUDA  
BRONQUITIS CRONICA  
ASMA  
ENFISEMA**

**...Pueden ser estertores sibilantes  
que denotan broncoespasmo.**

**NOVEGAN (Clenbuterol)**

- A DOSIS TERAPEUTICA, NO PROVOCA TREMOR, TAQUICARDIA, HIPERTENSION O CEFALEA.
- INDICADO EN PACIENTES CON ENFERMEDADES BRONCO-OBSTRUCTIVAS, AGUDAS Y CRONICAS.
- NUEVO ESTIMULANTE DE LOS RECEPTORES BETA-2 ADRENERGICOS.
- UN AVANCE EN EL CAMPO DE LOS BRONCODILATADORES DE ACCION SELECTIVA.

**INDICACIONES:** En el tratamiento y control del broncoespasmo de etiología asmática, en bronquitis crónicas y en todas las enfermedades obstructivas agudas y crónicas con componentes de broncoconstricción. **CONTRAINDICACIONES:** Debe manejarse con precaución en pacientes hipertensos, hipertiroideos y con extrasístoles ventriculares. **REACCIONES SECUNDARIAS:** La sobredosificación puede producir taquicardia, palpitaciones y temblor.

**PRESENTACION:** TABLETAS: Blister con 20 y **SOLUCION:** Frasco de 120 ml.

Su venta requiere receta médica.

\* Marcas Registradas

Regs. No. 0117M81 y 046M82 S.S.A.

L M6d. 8E-10751/J

HECHO EN MEXICO POR:  
PRODUCTOS FARMACEUTICOS, S.A. DE C.V.

LAGO TANGAÑICA No. 18  
MEXICO 11520, D.F.



1984

## POLITICAS DE VACUNACION BCG EN AMERICA LATINA

FABIO LUELMO\*

Todos los países de América Latina tienen la vacunación BCG como componente del programa de control de tuberculosis. (Tabla 1.) Hasta la década del 70 la cobertura era —con algunas excepciones— insuficiente, y fundamentalmente en el grupo escolar.

TABLA 1  
ESTRATEGIAS DE VACUNACION BCG EN PAISES  
DE AMERICA LATINA — OPS/OMS, 1982

País	Edad para la vacunación BCG		
	Primo vacunación	Revacunación (x)	
Argentina	RN	<1	IE - 18
Bolivia	RN	<15	-
Brasil	RN	<15	-
Colombia	RN		IE
Costa Rica	RN		IE - EE
Cuba	RN		10
Chile	RN	<15	IE - EE
Ecuador	RN	CM	IE
El Salvador	<1a	<15	IE
Guatemala	RN	CM	IE
Haití	RN	CM	-
Honduras	<5a		IE
México	RN	<15	IE
Nicaragua	RN	<10	IE
Panamá	RN	<15	-
Paraguay	RN	<1	IE - EE
Perú	RN	<1	10
República Dominicana	RM	<15	-
Uruguay	RN	<1	IE - EE (h 39)
Venezuela	RN		IE - EE

IE = Ingreso o primer grado escolar.  
RN = Recién nacido, menor de un mes.  
EE = Egreso escolar.  
CM = También campaña masiva.  
10-18 = Edad en años.

En 1972 el Plan Decenal de las Américas incluyó la vacunación de 80% de los menores de 15 años de edad entre las metas operacionales del programa de

control de tuberculosis como actividad integrada. La estrategia utilizada fue generalmente la vacunación escolar masiva, seguida de mantenimiento con vacunación de recién nacidos y al ingreso escolar. Varios países incluyeron la vacunación al egreso escolar y posterior, otros efectúan aún sólo una dosis en el primer año de vida. La estrategia actual con respecto a edad se registra en la Tabla 1.

La técnica intradérmica fue adoptada con pocas excepciones. Brasil mantuvo vacunación oral hasta 1976, y Uruguay realizó hasta recientemente vacunación por multipuntura.

A partir de la organización del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), la vacunación BCG se ha incorporado gradualmente a las otras vacunas. Esto presenta ventajas operacionales, tales como la compra internacional más ágil, mejor cadena de frío y mayor cobertura. Como se agrega al PAI la estructura ya funcionando en maternidades con vacunación al recién nacido, la vacunación escolar y la de grupos especiales como los contactos, la cobertura final con BCG es actualmente mayor que la de los demás agentes inmunizantes.

El producto empleado es importado (generalmente liofilizado, Glaxo o japonés), elaborado en el mismo país (líquido o liofilizado) o una combinación de ambos (Tabla 2). La calidad de producción es controlada mediante envíos periódicos de muestras al laboratorio regional de CEPANZO y por Copenhague, y los laboratorios reciben asesorías técnicas en caso necesario. Sin embargo no todos los países productores envían regularmente muestras para control externo de calidad.

Las cepas más utilizadas son Paris 1173P2, Danesa 1331 y Moro, ésta última en Brasil y Cuba. Todos los laboratorios de producción utilizan el sistema del lote-semilla. El control externo de calidad se lleva a cabo

\* Organización Panamericana de la Salud, OMS.

TABLA 2  
ORIGEN DE LA VACUNA BCG EN PAISES DE  
AMERICA LATINA, 1980-82

País	Origen	Ceba	Tipo
Argentina	NAC	Pasteur 1173P2	L
	IMP	Glaxo	D
Bolivia	IMP	Glaxo	D
Brasil	NAC	Moreau	D
Colombia	NAC	Pasteur 1173P2	D
Costa Rica	IMP	Glaxo	D
Cuba	NAC	Moreau	D
Chile	NAC	Pasteur	L
	IMP	Glaxo	D
Ecuador	NAC	Pasteur 1173P2	L
	IMP	Glaxo - Japón	D
El Salvador	IMP	Glaxo	D
Guatemala	IMP	Glaxo	D
Haití	IMP	Glaxo	D
Honduras	IMP	Glaxo	D
México	NAC	Copenhague 1331	D
Nicaragua	IMP	Glaxo - Moreau Cuba	D
Panamá	IMP	Copenhague 1331	D
Paraguay	IMP	Glaxo	D
Perú	IMP	Glaxo	D
Uruguay	NAC	Pasteur 1173P2	L
Venezuela	IMP	Copenhague 1331	D

L = Líquida.  
D = Liofilizada.

en los laboratorios del Centro Panamericano de Zoonosis (CEPANZO)) a nivel regional y de Copenhague. Se recomienda enviar varias muestras de diferentes lotes cada año, pero esto no es cumplido por todos los laboratorios productores.

Los recientes adelantos en el conocimiento epidemiológico de la tuberculosis llevaron a una mejor interpretación del papel de la vacunación en el programa. Este se basa en su efecto directo que, dada la edad de la aplicación, resulta en una reducción de la enfermedad en los niños y jóvenes. Las recomendaciones actuales para la Región en cuanto a grupo etario se mantienen: en primer lugar los recién nacidos y menores de un año con posible revacunación en el primer año escolar. La selección entre recién nacidos y menores de un año en combinación con las otras vacunas depende de las condiciones locales, fundamentalmente la proporción y concentración de los partos institucionales. El ingreso escolar es operacionalmente conveniente por la concentración y por el desgranamiento que ocurre en América Latina durante los primeros años de estudio. Al egreso escolar el grupo revacunado es muy seleccionado, fundamentalmente de nivel socioeconómico más elevado, y además el tiempo desde la vacunación al ingreso escolar es muy inferior a la duración estimada de la protección otorgada por la vacuna BCG.

En los últimos años las coberturas estimadas en menores de un año (Tabla 3) y en el grupo de 0-14 han aumentado significativamente. Sin embargo pocos países han alcanzado la meta para el decenio o una cobertura satisfactoria en el mantenimiento. La —en general— pobre calidad del diagnóstico y notificación de las formas infantiles de tuberculosis, y en especial de la meningitis, no permite aún realizar un análisis del impacto de la vacunación. Sin embargo la comparación

TABLA 3  
COBERTURA DE VACUNACION BCG EN MENORES  
DE UN AÑO EN PAISES DE AMERICA LATINA  
EN 1980 - OPS, 1982

País	Número niños (× 1000)	% Cobertura
Argentina*	674	64
Bolivia	103	49
Brasil	3583	58
Colombia	765	40
Costa Rica	72	79
Cuba	137	99
Chile	243	99
Ecuador	328	74
El Salvador	188	56
Guatemala	247	43
Haití	216	19
Honduras	165	26
México*	2848	40
Nicaragua	115	25
Panamá	54	67
Paraguay	105	31
Perú*	690	48
República Dominicana	185	12
Uruguay	53	96
Venezuela	506	66
TOTAL	11277	52

\* Datos provisionales.

entre grupos vacunados y no vacunados por diferencias en las normas, tales como Brasilia y Río Grande do Sul en Brasil, en áreas con buena notificación, muestran diferencias atribuibles a la protección otorgada por la vacunación.

El riesgo anual de infección y la presencia de meningitis tuberculosa justifican en este momento la vacunación en todos los países de América Latina. Sin embargo, el riesgo disminuye gradualmente —con diferente tendencia según país— y el beneficio esperado de la vacunación disminuye paralelamente. Se ha mencionado en las recomendaciones de OPS que la vacunación es conveniente con niveles de riesgo de 0.3% anual o más. Esto equivale a una incidencia anual real de 15 casos de tuberculosis positivos a la baciloscopia por 100,000 habitantes. Es evidente que pocos países de América Latina alcanzarán tasas inferiores (y por tanto, el problema de decisión) en la década actual.

1412

## EVALUACION DE LA VACUNACION BCG EN MEXICO

ROMUALDO OLVERA C.\*

### RESUMEN

Los datos presentados permiten evaluar los aspectos técnicos y operacionales de la vacunación BCG, que son fundamentales en el pronóstico de la tendencia de la tuberculosis y por lo tanto necesarios para hacer la evaluación epidemiológica. Si por el momento este último aspecto no es posible realizarlo por falta de información adecuada; los datos preliminares que se están recolectando para evaluar la vacunación BCG, muestran diferencias significativas en la frecuencia de cicatrices entre los casos pulmonares positivos y sanos del orden del 36 y 90 por ciento respectivamente, cifras que si se confirman en muestras representativas ayudarán positivamente en la evaluación de la vacunación BCG en México.

Desde el punto de vista operacional la información anteriormente expuesta también señala la necesidad de alcanzar niveles útiles de cobertura en la población infantil y preescolar, contribuyendo de esta manera a lograr una de las metas del programa ampliado de inmunizaciones y a reducir la morbilidad y la mortalidad por tuberculosis; sin embargo, para lograr estas metas, deberán resolverse restricciones administrativas y operacionales frecuentemente observadas, como son:

- Insuficiente disponibilidad de biológico.
- Baja cobertura de los servicios de salud.
- Inadecuadas estrategias para vacunar grupos de alto riesgo.
- Poca demanda de la vacunación por la comunidad.

Las soluciones más factibles que podrían resolver lo anterior son:

- Establecer el equilibrio entre la producción y la demanda programada de biológico.

- Organizar la vacunación en todos los niveles de atención, con especial interés en el primero de ellos.
- Fortalecer la infraestructura de salud establecida, con fases intensivas de vacunación.
- Coordinar las unidades del sector salud a nivel aplicativo.
- Interesar a la comunidad en los programas de salud.

### INTRODUCCIÓN

Debido a las condiciones epidemiológicas de la tuberculosis en la República Mexicana y los peligros que entraña en la población la difusión temprana de la infección natural, la vacunación con BCG es el método preventivo que se ha utilizado preferentemente en el Programa de Control de la Tuberculosis.

Las normas técnicas para su uso fueron elaboradas en 1961 por la Secretaría de Salubridad y Asistencia, en donde recomienda la vía intradérmica; dosis de un décimo de ml de vacuna líquida y administrarla a personas de 1 a 20 años de edad, previa aplicación de prueba tuberculínica. En 1968 se recomienda la vacunación directa en niños de 3 meses a 14 años de edad y el uso de la vacuna liofilizada, iniciándose a partir del mismo año los programas masivos de vacunación directa utilizando brigadas de vacunación por medio de las cuales hasta 1976 se logró vacunar 20 497 616 niños de 3 meses a 14 años de poblaciones urbanas y rurales incluyendo también localidades sin servicio de salud.

En 1977 se inició la organización de la vacunación BCG como actividad permanente de los servicios de inmunización de las unidades de salud, promoviéndose de manera especial la vacunación en el recién nacido. Mediante esta estrategia, hasta 1981 se vacunaron

\* Dirección Gral. de Control de la Tuberculosis, SSA.

6 724 926 niños de 0 a 14 años de edad en las unidades de la SSA, obteniéndose en el transcurso de estos 20 años un nivel aceptable de integración de la vacunación BCG en el Programa de Control de Tuberculosis en México, cuyo desarrollo y resultados deben medirse a través de una evaluación específica.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN

En la vacunación BCG, la evaluación es una etapa esencial que no puede descuidarse; sino al contrario, realizarse constantemente abarcando aspectos técnicos de la fabricación de la vacuna; operacionales, técnicos y epidemiológicos en su utilización en campo; es decir la evaluación debe considerar: la calidad de la vacuna, la cadena de frío, técnica de aplicación, cobertura e impacto epidemiológico.

Los laboratorios productores de vacuna BCG son los responsables de efectuar los controles internos y externos para garantizar la calidad y potencia, así como vigilar el transporte cuando se realiza la distribución del biológico a los niveles aplicativos quienes a su vez se encargan de cuidar la conservación, manejo y aplicación del biológico y de esta manera asegurar al máximo la eficacia protectora de la vacuna.

En 1961 se aplicó en México vacuna líquida preparada por el Laboratorio Nacional de BCG, del Comité Nacional de Lucha Contra la Tuberculosis; pero su uso estuvo restringido a centros especiales; a partir de 1968 se comenzó a utilizar en los programas masivos vacuna liofilizada japonesa, después inglesa glaxo obtenida a través de UNICEF con el objeto de asegurar el uso de vacuna potente. Posteriormente se ha venido usando vacuna liofilizada nacional (cepa danesa) elaborada por el Instituto Nacional de Higiene de la SSA, quien tiene controles de calidad de nivel internacional; por lo tanto, los datos anteriores son importantes para poder evaluar las condiciones previas al uso de la vacuna; es decir la calidad del biológico, el transporte, la conservación y manejo.

La aplicación intradérmica de la vacuna BCG en campo y en los establecimientos de salud la ha desempeñado personal entrenado y bajo constante supervisión; la evaluación de la técnica de aplicación se ha hecho a través del estudio del tamaño y características de la cicatriz, así como de las complicaciones y reacciones indeseables en muestras de población de 0 a 14 años de edad.

Los datos correspondientes a 12 entidades federativas muestran que el 91 por ciento de las cicatrices tenía aspecto redondo y deprimido, y ocasionalmente nodular; la frecuencia de queloides observada fue entre 3.1

y 5.8 por ciento y el tamaño medio de la cicatriz de 6.2 mm., por lo que puede calificarse correcta la técnica de vacunación (Cuadro 1).

CUADRO I  
ENCUESTA DE B.C.G.  
EVALUACION DE LA CICATRIZ  
1980-1981

Aspectos de la lesión	Escolares %	Población abierta %
Plana o deprimida	73.1	67.3
Nodular	17.8	23.6
Queloides	5.8	3.1
Reciente	0.7	4.0
Dudosa	2.6	2.0
TOTAL	100.0 n = 3387	100.0 n = 3367

Diámetro medio de la cicatriz 6.2 mm.  
FUENTE: Dirección General de Control de la Tuberculosis, S.S.A.

Aunque no se disponen de datos cuantitativos sobre complicaciones, es de suponerse que su frecuencia sea muy baja y por lo tanto esto sea un motivo para que la población tenga buena aceptación de este procedimiento.

La evaluación de la cobertura de vacunación es fundamental para poder cuantificar en la población menor de 15 años el porcentaje de vacunados en los diferentes grupos programáticos y medir el grado de éxito de las metas programadas; esto puede lograrse mediante un sistema de notificación único que facilite la recolección de la información y evite la duplicidad de los datos. Durante los programas masivos de vacunación se puso a funcionar un sistema específico para registrar y notificar las vacunaciones y por este mecanismo fue posible determinar en 1974 por primera vez la cobertura de vacunación a nivel nacional que fue de 77 por ciento; sin embargo en el mismo año se examinaron 600 mil niños de 3 meses a 14 años para buscar cicatrices BCG y se encontró una cobertura de 52.1 por ciento, menor a la estimada estadísticamente con la siguiente distribución por grupos de edad: menores de 1 año 16.8 por ciento, de 1 a 4 años 28.8 por ciento, de 5 a 9 años 55.9 por ciento y de 10 a 14 años 69.2 por ciento, que muestran una deficiente cobertura en los grupos de alto riesgo como son el infantil y preescolar, así como insuficiente cobertura en el grupo escolar (Cuadro 2).

En 1976 se repitió el estudio de cicatrices BCG en 700 mil niños de 3 meses a 14 años, encontrándose una cobertura de 67.9 por ciento, superior a la obtenida en 1974; sin embargo los niveles de cobertura continuaban bajos en los grupos comprendidos de 0 a 4 años, con un incremento ligero en el grupo escolar (Cuadro 3).

CUADRO 2

ENCUESTA DE VACUNACION BCG EN 360 LOCALIDADES DE LOS ESTADOS DE HIDALGO, MEXICO, VERACRUZ Y YUCATAN JULIO A DICIEMBRE DE 1974

Grupos de edad	Total de censados	Con cicatriz No.	%
- 1	26 809	4 491	16.8
1 - 4	142 231*	41 020	28.8
5 - 9	231 236	129 296	55.9
10 - 14	195 746	135 429	69.2
TOTAL	596 022	310 236	52.1

\* En este grupo se incluyeron 61 867 personas de 3 meses a 4 años.

FUENTE: Dirección Gral. de Control de la Tuberculosis, S.S.A.

CUADRO 3

ENCUESTA DE CICATRICES BCG EN LOS ESTADOS DE SONORA, CHIHUAHUA, COAHUILA Y TAMAULIPAS 1976

Grupos de edad	Censados	Vacunados	Con cicatriz No.	%
- 1	36 947	29 824	7 123	19.3
1 - 4	106 108	68 017	37 091	34.9
5 - 9	312 627	88 300	224 327	71.7
10 - 14	239 777	35 720	204 057	85.1
TOTAL	695 459	222 861	472 598	67.9

FUENTE: Dirección Gral. de Control de la Tuberculosis, S.S.A.

En 1979 se diseñó una guía para evaluar la cobertura y la técnica de aplicación de la vacuna a través de la lectura de la cicatriz BCG, en muestras de niños de localidades menores de 50 mil habitantes (universo 1) y mayores de 50 mil habitantes (universo 2), tomando como marco muestral las viviendas y las escuelas respectivamente.

Los resultados de esta encuesta terminada en 12 entidades federativas, señalan cierto progreso en la cobertura infantil preescolar y niveles aceptables en el

CUADRO 4

COBERTURA EN POBLACION ABIERTA  
COBERTURA EN POBLACION ABIERTA Y ESCOLARES  
1980 - 1981

Grupos de edad	En población abierta		Escolares		%
	Examinados No.	Con cicatriz %	Examinados No.	Con cicatriz %	
Menor de 1 año	207	63 30.4	—	—	—
1 - 4	979	500 51.1	—	—	—
5 - 9	1 247	881 70.6	4 224	3 145 74.4	74.4
10 - 14	932	820 88.0	3 718	3 243 87.2	87.2
TOTAL	3 367	2 264 67.2	7 942	6 388 80.4	80.4

Diámetro promedio de cicatriz: 6.2 mm.

FUENTE: Dirección General de Control de la Tuberculosis, SSA.

grupo escolar (Cuadro 4), por otro lado, el porcentaje estimado de niños vacunados menores de 1 año durante 1980 y 1981, confirman que la cobertura es todavía

CUADRO 5

VACUNACION BCG EN NIÑOS - 1 AÑO  
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS  
1980 - 1981

Años	Nacimientos	Vacunados por Institución			%
		S.S.A.	I.M.S.S.	Total	
1980	2 183 945	446 412	316 824	763 236	35.0
1981	2 200 148	452 822	655 897	1 108 719	50.4

FUENTE: Dirección General de Control de la Tuberculosis, SSA.

deficiente y por lo tanto el impacto en la morbilidad y mortalidad por tuberculosis es poco significativo (Cuadro 5). En efecto, la reducción en la mortalidad por tuberculosis de las meninges y del sistema nervioso central durante los dos últimos quinquenios disponibles (1969-1973 y 1974-1978) son muy semejantes 45 y 41 por ciento respectivamente (Cuadro 6).

CUADRO 6

MORTALIDAD POR TUBERCULOSIS  
DE LAS MENINGES Y DEL  
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL  
MENORES DE 1 AÑO  
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS  
1969 - 1978

Años	No.	Tasa	Reducción	Años	No.	Tasa	Reducción
1970	75	4.6	1975	75	2.8		
1971	98	5.8	1976	57	2.4		
1972	99	4.3	1977	68	2.3		
1973	99	3.5	1978	44	1.7		

FUENTE: Dirección General de Estadística de la S.P.P.

En relación a la morbilidad, es conveniente observar su tendencia en los casos bacilíferos de 15 a 24 años, considerando que en este grupo se lograron los mejores coberturas de vacunación durante los progra-

CUADRO 7

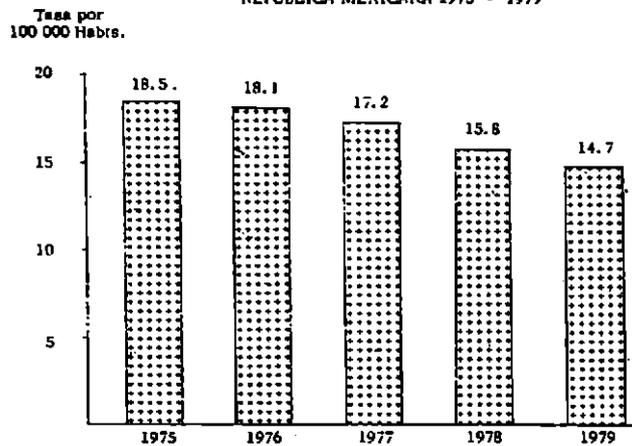
FRECUENCIA DE CICATRICES BCG EN CASOS  
Y TESTIGOS DE 15 A 24 AÑOS  
1982

Grupos	Total	Cicatrices BCG	
		No.	%
Casos	944	348	36.9
Testigos	270	245	90.7

FUENTE: Dirección Gral. de Control de la Tuberculosis, S.S.A.

mas masivos. La incidencia registrada en los establecimientos de salud de la SSA, muestra un descenso de 20.5 por ciento; pero la carencia de datos correspondientes a otro periodo anterior para establecer concordancias o diferencias, no permite atribuir esta reducción a la vacunación sola; además hay que tomar en cuenta que se están realizando otras medidas de control (Figura 1).

INCIDENCIA DE CASOS PULMONARES DE 15 A 24 AÑOS  
CONFIRMADOS BACTERIOLOGICAMENTE  
REPUBLICA MEXICANA 1975 - 1979



Fuente: Dirección General de Control de la Tuberculosis y de las  
Enfermedades del Aparato Respiratorio. S. S. A.

REFERENCIAS

1. Manual de Normas Técnico Administrativas, Campaña Nacional Contra la Tuberculosis, SSA, 1961.
2. Guía para la evaluación de la vacunación BCG, Dirección Gral. de Control de la Tuberculosis, SSA, 1979.
3. Inmunización y Atención Primaria de Salud: Problemas y Soluciones. Publicación Científica No. 417 OPS/OMS, 1981.
4. Pacheco G R y Olvera R: Importancia de la vacunación BCG en el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, Comunicación personal.

1413

## PRODUCCION DE VACUNA BCG LIOFILIZADA EN MEXICO

VÍCTOR VÁZQUEZ RINZA\*

La vacuna BCG se empezó a preparar en México desde el año de 1950 en que se estableció la producción de vacuna utilizando una cepa francesa procedente del Instituto Pasteur.

Al principio se preparó la vacuna líquida, que como es de todos sabido, es un producto de corta vigencia y por lo tanto no puede ser adecuadamente controlado en su calidad para garantizar la inocuidad, pureza y eficacia. Sin embargo, debemos considerar que en este tiempo se estaba lejos de alcanzar la tecnología que permitiera darle una mayor estabilidad al producto. Además, fue una etapa por la cual obligadamente se tuvo que pasar en todos los laboratorios de producción de este biológico en el mundo.

Este producto fue utilizado en México hasta mediados de los años 60s en que se dejó de utilizar y hubo necesidad de importar vacuna liofilizada principalmente de Japón.

Las autoridades de la Secretaría de Salubridad y Asistencia iniciaron en 1969 la construcción de una nueva unidad para producción de BCG en el Instituto Nacional de Higiene, que fue diseñada y construida bajo la asesoría del Dr. Tatsuishiro Hashimoto, consultor de la OMS.

Cabe mencionar que el antiguo laboratorio de BCG que producía vacuna líquida se encontraba fuera de estas instalaciones. Esta unidad se encuentra ubicada dentro de los terrenos del Instituto Nacional de Higiene que es la dependencia oficial encargada de la elaboración de productos biológicos bacterianos. Aunque depende del Instituto Nacional de Higiene, la unidad de BCG está completamente aislada, con lo cual se previene cualquier riesgo de contaminación cruzada.

La nueva unidad de producción para vacuna BCG liofilizada inició sus labores en 1971, y la primera etapa de su desarrollo fue fundamentalmente el adiestramiento del personal que laboraría en ella. Este adiestra-

miento fue impartido por el propio Dr. Hashimoto y se seleccionó personal que tuviera antecedente académicos en microbiología con personal de apoyo no universitario.

Durante todo el año de 1971 se hizo trabajo experimental con el fin de familiarizarse con el proceso de producción, tanto en el aspecto microbiológico como en el manejo del nuevo equipo: liofilizadoras, selladoras de ampollitas, etcétera.

El equipo humano de trabajo de este laboratorio logró en un tiempo relativamente corto obtener lotes de vacuna con las especificaciones de viabilidad, inocuidad y pureza recomendadas por el consultor de la OMS ya que a partir de los primeros meses de 1972 se pudieron utilizar los primeros lotes de vacuna BCG liofilizada producida y controlada en el laboratorio nacional. Sin embargo, debido a la alta demanda que de este producto existe en México, durante varios años se siguió importando vacuna para complementar los requerimientos nacionales.

A partir de 1975 fue posible proporcionar una cantidad importante (alrededor de 5 millones de dosis) para ser aplicadas por las diferentes instituciones del Sector Salud, pero principalmente por la Campaña Nacional contra la Tuberculosis.

A partir de 1977 la producción se ha ido incrementando paulatinamente hasta el año de 1981 en que se llegó a una distribución de 7'330,000 dosis, cifra que se aproxima bastante a la capacidad instalada que es de alrededor de 8 millones de dosis.

Para ejemplificar la evolución del laboratorio mencionaremos que de 1978 a 1981 se han distribuido un total de 27 millones de dosis de vacuna que es suficiente para cubrir las necesidades del Programa Nacional de Vacunación considerando la población de nuestro país y el grupo de edad que se maneja para este biológico que es de 0 a 14 años.

\* Subgerente de Producción y Distribución, Gerencia General de Biológicos y Reactivos, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

No obstante esto, y considerando el alto desperdicio que se tiene a nivel operacional, se han llevado a cabo ampliaciones tanto físicas como de equipo a fin de incrementar la producción.

Conjuntamente con estas ampliaciones se ha procurado que el personal adscrito al laboratorio se actualice tanto en los aspectos de producción como de control. Para ésto, se han utilizado las becas que para estos fines proporciona la OMS a través de su Oficina Regional para las Américas y un mínimo de 3 profesionales han recibido entrenamiento en el extranjero, 2 en el Laboratorio de Referencia para Vacunas BCG en Copenhague, Dinamarca y otra en aspectos de control en el Instituto Armand Frappier en Montreal, Canadá.

Consideramos pertinente mencionar que por ser el Laboratorio de BCG en México uno de los primeros en llevar a cabo satisfactoriamente la producción y control de vacuna BCG liofilizada, por sugerencia de la Oficina Panamericana de la Salud se han recibido para su adiestramiento a becarios de diferentes países de Latinoamérica entre los cuales podemos mencionar a Venezuela (2 personas), Perú, Brasil y Cuba.

La vacuna BCG liofilizada en México se hace utilizando la Cepa 1331 procedente del Instituto de Sueros y Vacunas de Copenhague, Dinamarca. El proceso de fabricación se ajusta en todas sus partes a los requerimientos mínimos para Vacuna BCG Desecada de la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup> y siguiendo el sistema de lote semilla utilizando como medio de cultivo inicial el Sauton papa.

En México, la línea se lleva hasta el paso 10 y después se inicia una nueva línea de producción.

El Laboratorio de BCG está constituido de tal manera que se sigue el flujo del proceso desde la entrada del personal por vestidores trampa así como del material a través de un autoclave de 2 bocas y de trampas de entrada para otro tipo de material.

Consecutivamente se encuentran los cuartos de siembra, incubación, cosecha, llenado y liofilización y sellado; al final del área estéril está instalada una trampa de salida para todo el material sucio.

El área estéril consta de un sistema de inyección de aire el cual pasa a través de filtros y ductos hasta el interior en donde finalmente pasa por filtros muy finos, lo que permite una alta purificación del área. Todo este sistema está encaminado a disminuir lo más posible los riesgos de contaminación del producto en todas las etapas del proceso.

#### CONTROL

Se realiza fundamentalmente en 2 etapas: durante el proceso y en el producto terminado. Desde el inicio del proceso se llevan a cabo pruebas que finalmente nos

van a garantizar un producto puro, potente e inocuo. Antes de efectuar la filtración se toman muestras de los cultivos para realizar la prueba de pureza y una vez filtrada la masa bacilar se lleva a cabo la determinación de humedad, ya preparada la suspensión en glutamato de sodio se muestrea para determinar antes de llenar y liofilizar la viabilidad de la vacuna por medio de la prueba respirométrica de consumo de oxígeno en el aparato de Warburg, la concentración total de masa bacilar de la suspensión por medio de una prueba de opacidad y la prueba de pureza en los medios adecuados para detección de gérmenes contaminantes. Una vez llenadas las ampollitas también son enviadas al Departamento de Control para prueba de pureza.

#### CONTROL DE PRODUCTO FINAL

Después de selladas las ampollitas son revisadas por medio de un aparato de alta frecuencia con el fin de desechar aquéllas que no estén selladas al vacío.

El lote así terminado es muestreado por el Departamento de Control para llevar a cabo las pruebas físico-químicas de humedad y consumo de oxígeno, las pruebas microbiológicas de cuenta viable y estabilidad así como las pruebas biológicas de seguridad y reactividad en piel. Todas estas pruebas se hacen de acuerdo a los lineamientos marcados por la Organización Mundial de la Salud.<sup>2</sup>

Una vez cumplidos satisfactoriamente estos requisitos, el producto se pone a disposición de los consumidores. Independientemente de estos controles que se llevan a cabo a nivel nacional, el Laboratorio de BCG de México utiliza los servicios de asistencia del Centro Internacional de Referencia de Copenhague, Dinamarca, enviando semestralmente lotes consecutivos de producción para que sean controlados en esa unidad.

En el cuadro siguiente se podrá apreciar la producción de vacuna BCG liofilizada en los últimos cuatro años.

PRODUCCION DE VACUNA BCG LIOFILIZADA  
1978-1981 (en miles de dosis)

1978	1979	1980	1981	Total
5,241	7,226	7,297	7,330	27,094

#### AGRADECIMIENTO

Queremos aprovechar esta oportunidad para hacer patente nuestro reconocimiento al Instituto Nacional de Higiene del Japón y al Centro Internacional de Referencia para Vacunas BCG de Dinamarca, organismos que desde el inicio del funcionamiento de nuestra unidad brindaron amplio apoyo para su desarrollo.

#### REFERENCIAS

1. WHO Revised Requirements for Dried BCG Vaccine. (Requirements for Biological Substances No. 11) (Revised 1978).
2. WHO/TB/Technical Guide/77.9. *In vitro* assays of BCG products.

## TUBERCULOSIS

### *Estudio de 326 casos de autopsia*

OSCAR LARRAZA HERNÁNDEZ, JULIÁN ARISTA NASR,  
RODOLFO ONDARZA ROVIRA

#### RESUMEN

La tuberculosis continúa representando un problema de salud pública en México, a pesar de las numerosas medidas profilácticas y terapéuticas en uso. Con objeto de conocer las características clínico-patológicas de la entidad en años recientes y compararla con lo informado en publicaciones previas se revisaron la autopsias realizadas entre enero de 1976 y diciembre de 1980; se seleccionaron los protocolos en los que se diagnosticó tuberculosis y de todos ellos se obtuvo información sobre: edad, sexo, diagnóstico clínico, órganos afectados y alteraciones no relacionadas directamente con la tuberculosis. Se revisaron los cortes histológicos de pulmón, hígado y bazo, con objeto de conocer el tipo y la extensión de las lesiones, así como la respuesta tisular a la presencia del bacilo. Resultados: La frecuencia de la tuberculosis no se ha modificado a juzgar por el porcentaje del padecimiento en el material de autopsia que varía en los últimos treinta años de un 9 a 10% de las necropsias realizadas, afectó individuos de todas las edades y la incidencia más alta se registró de la tercera a la sexta década con un promedio de 42 años; hubo predominio del sexo masculino sobre el femenino en relación de 1.6 a 1. Del total de pacientes 43.25% tenían el antecedente de desnutrición; el 32.2% el de alcoholismo y el 43.9% el de tratamiento antituberculoso. El diagnóstico clínico de la enfermedad se estableció en el 48.46% de los casos. La distribución anatómica se estableció en los siguientes grupos: tuberculosis limitada al pulmón (20.8%), pulmonar con afección a otros órganos (64.41%)

diseminada sin afección pulmonar (6.13%), ganglionar pura (5.2%), meníngea pura (1.53%) y en órgano aislado (1.34%). Del total de los casos el 87% presentó algún padecimiento asociado y de éstos destacaron por su frecuencia el fibrotórax, las bronquiectasias, cor pulmonale, neoplasias, diabetes mellitus e insuficiencia renal para las formas exclusivamente pulmonares y la insuficiencia renal, cirrosis hepática, hepatitis tóxica alcohólica y fibrosis pulmonar, bronquiectasias y cor pulmonale para las diseminadas con afección pulmonar; el elevado porcentaje de asociación de tuberculosis con enfermedades agregadas y con frecuencia inmunodeprimientes parece colocarla como un padecimiento frecuentemente oportunista. La forma de daño en las lesiones pulmonares puras fueron las fibrocaseosas y acinonodosas que en la gran mayoría de los casos estaban combinadas entre sí o con otra formas de lesión menos comunes como la intersticial o cavitada. En las formas diseminadas las formas más frecuentes fueron las acinonodosas e intersticial que también mostraron asociación en la mayoría de los casos de tal forma que no fue posible establecer una correlación directa entre el tipo de daño pulmonar con su diseminación sistémica. Los órganos extrapulmonares más frecuentemente dañados fueron el brazo, hígado, ganglios linfáticos, riñón, meninges, suprarrenales, peritoneo, próstata y otros en orden decreciente. El hígado se encontró afectado en el 60% de las formas diseminadas y en más de la mitad de los casos se encontraron granulomas o nódulos linfohistiocitarios extensamente distribuidos en el parénquima hepático lo que en forma retrospectiva elevaría considerablemente las posibilidades de diagnóstico de la enfermedad

Departamento de Patología, Facultad de Medicina, UNAM y Unidad de Patología, Hospital General de México, S.S.A.  
Solicitud de sobretiros: Dr. Oscar Larraza, Unidad de Patología, Hospital General de México, S.S.A., Clave Postal 06720, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México.

*durante la vida del paciente a través de la biopsia hepática. Finalmente la evaluación de la respuesta tisular permitió correlacionar con frecuencia a los padecimientos crónicos o inmunodeprimidos con una escasa respuesta inflamatoria granulomatosa o linfocitaria en los cortes de pulmón e hígado examinados.*

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis, hoy día, continúa siendo un grave problema de salud pública en México. Los datos epidemiológicos indican que la enfermedad va en decremento, tanto en la detección de nuevos casos como en las tasas de mortalidad.<sup>7, 8, 24</sup> Sin embargo, las formas graves de la enfermedad aún se observan con frecuencia. El análisis del material de autopsia revela un número importante de pacientes que fallecen con tuberculosis, cuyas siembras ocurren en sitios inaccesibles al examen bacteriológico y que a menudo no se diagnostican clínicamente.

A pesar de su frecuencia, en nuestro medio existen pocos trabajos publicados que examinen sistemáticamente la enfermedad en material posmortem; de ellos, destaca el de González-Angulo y cols.<sup>21</sup> realizado en 1959. Hay otras series grandes que analizan los padecimientos más frecuentemente encontrados en necropsias,<sup>1, 2, 6, 21, 22, 26</sup> que han sido útiles para comparar los cambios de frecuencia de la tuberculosis en los últimos treinta años. A pesar de los argumentos en contra de este tipo de análisis, estamos persuadidos de que la autopsia es el método más eficaz para conocer la historia natural de la enfermedad y sus mutaciones en el tiempo. Se han seleccionado los protocolos de autopsia de cinco años recientes (1976-1980) por las siguientes razones: el material ha sido fácilmente accesible para su estudio; los criterios de diagnóstico y clasificación están unificados; se encuentran a 21 años de distancia de la primera revisión; la Campaña Nacional contra la Tuberculosis ha cumplido su XLVIII aniversario y; por último, los autores no tienen vocación de titanes.

El panorama de la tuberculosis desde la mesa de autopsia, es el objeto de este trabajo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los protocolos de 3487 autopsias realizadas entre el primero de enero de 1976 y el 31 de diciembre de 1980. De éstas, se seleccionaron aquellas en las que figuraba la tuberculosis en la hoja de diagnósticos anatómicos.

Se tabularon los siguientes datos clínicos: edad, sexo, antecedente de alcoholismo y/o desnutrición, diagnósticos clínicos y administración de drogas antifímicas.

En el protocolo de autopsia, se analizaron los siguientes datos: órganos afectados por la tuberculosis, enfermedades asociadas y probable causa de la muerte. En cada caso se revisaron las laminillas, con especial énfasis en las lesiones del pulmón y del hígado, con el objeto de conocer su localización, extensión y la respuesta tisular a la presencia de los bacilos.

En los cortes de pulmón, teñidos con hematoxilina/eosina, las lesiones se identificaron de acuerdo con la siguiente clasificación: acinonodosa (afección acinar o lobulillar, de 1 a 2 cm de diámetro); intersticial (lesión de menos de medio centímetro, septal, "miliar", generalmente difusa); neumonía caseosa (afección lobulillar confluyente); cavitada (lesión destructiva, con pared fibrosa, con o sin contenido caseoso); fibrocaseosa (fibrosis extensa asociada con distorsión del parénquima pulmonar y necrosis caseosa); y formas mixtas (Figs. 1 y 3). La respuesta tisular se evaluó en forma arbitraria en 5 grados: necrosis caseosa únicamente (A) necrosis caseosa y granulomas periféricos (B) necrosis caseosa, granulomas y linfocitos (C); la presencia de linfocitos se cuantificó de acuerdo con su cantidad relativa (C+, C++ y C+++). Se anotó además, la existencia de granulomas en paredes vasculares y las lesiones asociadas (fibrosis masiva o intersticial difusa, bronquiectasia, enfisema y neumonía), así como la identificación de bacilos en los cortes histológicos por técnicas convencionales (tinción de Z. N.).

En el hígado se buscaron intencionalmente los siguientes datos: granulomas (localización y extensión) y lesiones asociadas. La ausencia de granulomas se calificó con 0; un granuloma en varios campos observados con la lupa, 1; un granuloma por campo, 2 y; más de un granuloma por campo, 3. En forma similar a lo realizado en los cortes de pulmón, se valoró la respuesta tisular en cinco grados. Se anotó, además, la presencia de acúmulos linfocitarios no asociados con granulomas tuberculosos clásicos.

Las formas anatómicas de tuberculosis se tabularon de acuerdo con la siguiente clasificación: tuberculosis limitada al pulmón (TBP); tuberculosis pulmonar con diseminación hematogena o linfática en uno o más órganos (TBPd); tuberculosis ganglionar pura (TBg); tuberculosis meníngea pura (TBM); tuberculosis en órgano aislado, sin afección pulmonar, ganglionar ni meníngea (TBo) y; tuberculosis diseminada en dos o más órganos, sin afección pulmonar (TBNPd).

## RESULTADOS

1) *Características generales.* Se encontraron 326 casos de tuberculosis de todos los tipos en 3487 autopsias examinadas, lo que representa el 9.34%. La distribución de autopsias por año aparece en la Tabla 1. Hubo

TABLA 1  
CASOS DE TUBERCULOSIS  
(1976-1980)

Año	No. de autopsias	No. de casos	%
1976	884	81	9.16
1977	668	70	10.47
1978	758	65	8.57
1979	561	51	9.09
1980	616	59	9.57
<b>TOTAL</b>	<b>3 487</b>	<b>326</b>	<b>9.34</b>

predominio del sexo masculino (201 sujetos) sobre el femenino (125 individuos) en una relación de 1.6/1. El promedio de edad de todo el grupo fue de 42.7 años y el mayor grupo de pacientes se encontraron entre la tercera y la sexta década de la vida (Fig. 4), aunque hubo casos desde los tres meses de edad hasta los noventa años.

Del total de pacientes, 141 (43.25%) tenían el antecedente de desnutrición y en 105 (32.2%) se consignó el dato de alcoholismo crónico. El diagnóstico clínico de la enfermedad se estableció en 158 pacientes, lo que representa el 48.46%; en la Tabla 2 se ilustra

TABLA 2  
FRECUENCIA DE DIAGNOSTICO CLINICO  
DE TUBERCULOSIS POR AÑO

Año	Total de casos	Diagnóstico clínico	
		Sí	No
1976	81	33	48
1977	70	37	33
1978	65	32	33
1979	51	24	27
1980	59	32	27
<b>TOTAL</b>	<b>326</b>	<b>158 (48.46%)</b>	<b>168 (51.53%)</b>

la frecuencia con la que fue diagnosticada la enfermedad en cada uno de los años analizados. En esta serie, pudo precisarse el dato de tratamiento antifímico en 140 individuos (43.94%) y únicamente un paciente fue tratado quirúrgicamente.

La frecuencia de las diferentes formas anatómicas de tuberculosis se ilustran en la Tabla 3. La mayoría de los pacientes (85.26%) tenían lesiones pulmonares. Los

casos más frecuentemente encontrados fueron aquellos en los que coexistía lesión pulmonar con diseminación de la enfermedad en uno o más órganos (64.41%); si a este número se suman los individuos con tuberculosis diseminada sin foco pulmonar demostrado, (TBNPd), resulta que casi tres cuartas partes de la población estudiada (70.54%) tenían formas generalizadas de tuberculosis. Las formas meníngeas "puras" (TBM) fueron raras (1.53%) y cifras similares se observaron en el grupo de lesión fímica en un órgano aislado (TBo) (1.84%). La tuberculosis ganglionar en forma pura se encontró en 5.2% de las autopsias examinadas. Aunque la proporción entre el total de casos de tuberculosis por año y las formas diseminadas TBPd se mantuvo constante entre 1977 y 1980 (57%), la cifra estaba incrementada significativamente en 1976 (77%), con una *p* menor de 0.025.

2) *Tuberculosis limitada al pulmón (TBP)*. En 68 autopsias, las lesiones fímicas estuvieron limitadas al pulmón; predominaron los hombres (42 casos) sobre las mujeres (26 casos). El promedio de edad fue de 47 años. En 21 protocolos se anotó el dato de desnutrición y en 24 el de alcoholismo. El diagnóstico clínico se realizó en 26 pacientes y se dio tratamiento antifímico a 25; en aquellos casos en los que no se identificó la tuberculosis, los diagnósticos clínicos más frecuentemente anotados fueron: cirrosis hepática 8, neoplasia maligna 7, diabetes 4 y enfermedad vascular cerebral 3; con menor frecuencia se diagnosticó: pancreatitis, empiema, septicemia, insuficiencia cardíaca, absceso hepático, amibiano, meningitis piógena e hipertensión arterial.

En las autopsias de este grupo de pacientes se encontraron numerosas enfermedades asociadas (Tabla 4); de éstas, el fibrotórax, las bronquiectasias y la hipertrofia y dilatación de cavidades cardíacas derechas se consideraron secundarios a la lesión tuberculosa crónica. En varios individuos, TBP estuvo asociada con neoplasias malignas, cirrosis hepática, diabetes mellitus, insuficiencia renal y pancreatitis.

En el pulmón, las lesiones tuberculosas más frecuentemente encontradas fueron las fibrocaseosas (37 casos,

TABLA 3  
FORMAS ANATOMICAS DE TUBERCULOSIS  
DISTRIBUCION DE CASOS POR AÑO

Tuberculosis	1976	1977	1978	1979	1980	Total	%
Limitada al pulmón (TBP)	11	14	17	12	14	68	20.85
Pulmonar diseminada (TBPd)	63	43	38	33	33	210	64.41
Ganglionar pura (TBG)	2	4	3	2	6	17	5.2
Meníngea pura (TBM)	2	1	0	0	2	5	1.53
En órgano aislado (TBo)	0	0	3	0	2	6	1.84
No pulmonar diseminada (TBNPd)	3	7	4	4	2	20	6.13
<b>TOTAL</b>	<b>81</b>	<b>70</b>	<b>65</b>	<b>51</b>	<b>59</b>	<b>326</b>	<b>100</b>

TABLA 4  
TUBERCULOSIS PULMONAR (TBP)

<i>Enfermedades asociadas</i>	
Fibrotórax, bronquiectasias y cor pulmonale	19
Neoplasias	16
Diabetes mellitus	11
Insuficiencia renal	11
Cirrosis hepática	8
E.V.A.P.*	5
Pancreatitis	3
Cardiopatía reumática	2
Absceso hepático	1
Amiloidosis	1
Meningitis bacteriana	1
Hepatitis tóxica alcohólica	1
Aspergilosis pulmonar	1
Úlcera péptica	1
Hepatitis viral	1
Infarto del miocardio	1

\* Enfermedad de vías aéreas pequeñas.

7 de lo cuales correspondieron a nódulos de Ghon), seguidas por las acinodas (27 casos) y las cavitadas (24 casos); únicamente tres casos se demostró lesión intersticial y en uno de los pacientes había neumonía caseosa extensa. La regla fue la combinación de dos o más de las lesiones anotadas, aunque cinco pacientes tenían únicamente cavernas, cuatro exhibían la forma acinodas pura, en dos únicamente se encontró lesión fibrocásica y en uno existía la forma intersticial pura.

En la mayoría de los pacientes había necrosis caseosa rodeada por granulomas bien formados, asociados con linfocitos en cantidad moderada (C++) a abundante (C+++). En tres pacientes únicamente se encontró necrosis caseosa (A), en cuyo seno se demostraron numerosos bacilos de Koch; los tres tenían los antecedentes de desnutrición y alcoholismo, dos de ellos cursaban con insuficiencia renal terminal (uno con glomeruloesclerosis diabética) y en otro se encontró cirrosis hepática.

Las causas probables de muerte en el grupo TBP fueron, en orden decreciente: neumonía 22, insuficiencia respiratoria 13, insuficiencia hepática 6, tromboembolias pulmonares 5, choque séptico 4, insuficiencia cardíaca 2, insuficiencia renal 2, choque hipovolémico 2, hemorragia cerebral 2 y como hipoglucémico 1. En 8 pacientes no se pudo explicar satisfactoriamente la causa de la muerte.

3) *Tuberculosis pulmonar diseminada (TBPd)*. Este constituyó el grupo más numeroso de la serie. Se encontraron 210 casos cuya edad promedio fue de 40 años; aunque hubo ejemplos desde los tres meses hasta lo noventa años de edad, predominaron los pacientes entre el tercero y el sexto decenios de la vida. Hubo predominio de hombres sobre mujeres en una relación de casi 2:1 (139/71). En 108 pacientes se consignó el dato de desnutrición y en 70 el antecedente de alcoholismo crónico. En este grupo, 138 individuos fueron diagnosticados clínicamente; en el resto, las condiciones

clínicas asociadas y/o confundidas más frecuentemente fueron: neoplasias malignas, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, cardiopatía reumática, diabetes, peritonitis y absceso cerebral. En 105 pacientes se encontró el dato de administración de tratamiento anti-fímico.

En las autopsias de este grupo de pacientes se encontraron 36 individuos sin enfermedades asociadas a la tuberculosis diseminada (17.14%); todos ellos eran desnutridos, en 20 se consignó el antecedente de alcoholismo crónico y predominaron los individuos entre la segunda y la cuarta década de la vida.

El resto de los pacientes con TBPd tenían enfermedades asociadas (Tabla 5) algunas de ellas, como el fi-

TABLA 5  
TUBERCULOSIS PULMONAR DISEMINADA (TBPd)

<i>Enfermedades asociadas</i>	
Insuficiencia renal	26
Fibrosis pulmonar, bronquiectasias, cor pulmonale	25
Cirrosis hepática	21
Hepatitis tóxica alcohólica	13
Paquipleuritis y/o derrame pleural	12
Diabetes mellitus	12
Neoplasias	11
Pancreatitis	11
Pericarditis	8
Peritonitis	8
Enfermedad de vías aéreas pequeñas	7
Amiloidosis	6
Hidrocefalia	6
Candidiasis	5
Enfermedad vascular cerebral	4
Fibrosis intersticial difusa	3
Úlcera péptica	2
Cardiopatía reumática	2
Lupus eritematoso	2
Obesidad	1
Pre-eclampsia	1
Miocarditis	1
Síndrome de absorción intestinal deficiente	1
Hepatitis viral	1
Dermatomiositis	1
Absceso hepático amibiano	1
Artritis reumatoide	1

brotórax, las bronquiectasias y el cor pulmonale en el caso del pulmón y la desnutrición parenquimatosa extensa en el caso del riñón, se consideraron consecuencia directa de la lesión tuberculosa crónica. De las enfermedades no directamente relacionadas, destacan las asociaciones con cirrosis hepática, riñón terminal, hepatitis tóxica alcohólica, diabetes mellitus, neoplasias y pancreatitis.

En todos los pacientes de este grupo estuvo afectado el pulmón y la frecuencia de otros órganos lesionados aparece en la Tabla 6.

En el pulmón, la forma única más frecuente de lesión fue acinodas (47 casos), seguida de la intersticial (40 casos); en 18 autopsias únicamente se encontró lesión fibrocásica y en tres había neumonía caseosa. En el resto de los casos las lesiones fueron com-

TABLA 6  
TUBERCULOSIS PULMONAR DISEMINADA (TBPd)

<i>Organos afectados</i>	
Bazo	135
Hígado	131
Ganglios linfáticos	95
Riñón	76
Meninges	59
Suprarrenales	46
Peritoneo	37
Próstata	20
Intestino	19
Corazón	14
Encéfalo	15
Aparato genital femenino	11
Páncreas	11
Epidídimo	10
Vesículas seminales	8
Vejiga	6
Tiroides	5
Testículo	4
Laringe	4
Tráquea	4
Vértebrae	3
Estómago	2
Esófago	2
Pleura	2
Médula ósea	1
Sinovial	1

binadas y de ellas, las asociaciones acinonodosa-cavitada, acinonodosa-intersticial y acinonodosa-intersticial-cavitada fueron las más frecuentes, aunque se pudieron documentar todas las asociaciones probables.

En la mayoría de los sujetos autopsiados se encontró necrosis caseosa rodeada por granulomas bien formados asociados con linfocitos en cantidad moderada (C++) a abundante (C+++).

En trece pacientes, únicamente se encontró necrosis caseosa con abundantes bacilos (A) todos ellos se situaron entre la tercera y la quinta décadas de la vida, tenían el antecedente de alcoholismo y eran desnutridos; en cinco pacientes de este subgrupo de TBPd se encontraron lesiones anatómicas asociadas a alcoholismo y desnutrición (hepatitis tóxica alcohólica en dos, cirrosis hepática en dos y síndrome de Korsakoff en uno), dos sujetos tenían pancreatitis aguda, uno peritonitis secundaria a la perforación de una úlcera tuberculosa y en otro se encontró un carcinoma testicular con diseminación extensa el resto de los pacientes con ausencia de respuesta tisular inflamatoria y/o inmunológica no tenían otras enfermedades asociadas.

El grupo de pacientes con respuestas tisulares deficientes, es decir, necrosis asociada con escasos granulomas y pocos linfocitos (C+), estuvo formado por 56 individuos en los que, nuevamente, existía el diagnóstico de desnutrición uniformemente y, con frecuencia el antecedente de alcoholismo; de ellos, en 6 se encontró riñón terminal, hepatitis tóxica alcohólica en 4, amiloidosis generalizada en 3, cardiopatía reumática crónica en 2 y un ejemplo de dermatomiositis, cirrosis

hepática, neoplasia maligna, pancreatitis y lupus eritematoso, respectivamente. En forma interesante, en un paciente de este subgrupo coexistía TBPd, diabetes mellitus y cisticercosis y en otro, colitis amibiana, absceso hepático amibiano y leucemia aguda.

El análisis de las lesiones hepáticas pudo realizarse en 121 de los 131 casos en los que este órgano estuvo afectado. Se encontraron lesiones granulomatosas en 108 hígados. En el 31%, la extensión de las lesiones correspondió al grupo 1 (un granuloma en varios campos observados con la lupa), el 26% correspondió al grupo 2 (un granuloma por campo) y en el 43% de los casos revisados se encontraron granulomas con distribución 3 (más de uno por campo). En 32% de los casos, los granulomas tuvieron una distribución portal (Fig. 5), 17% se encontraron en el área mediozonal (Fig. 6), 1.85% fueron centrolobulillares (Fig. 7) y en 48%, varias zonas de lobulillo estaban afectadas. Areas extensas de necrosis caseosa rodeadas por granulomas, como se observa en la figura 8, fueron vistas infrecuentemente. La combinación portal-mediozonal se observó en numerosos casos con extensión 2 y 3. Además, en 13 casos (10.7%) se encontraron acúmulos de histiocitos y linfocitos, no asociados con necrosis caseosa ni células gigantes o epitelioides (Fig. 9). Hubo una correlación estrecha entre las respuestas histológicas pulmonares y hepáticas, con excepción de dos sujetos, en quienes la reacción en el hígado fue de mayor magnitud (pulmón-A; hígado-C+).

Otros cambios frecuentemente observados fueron: esteatosis, hepatitis reactiva inespecífica, aspecto "nodular", congestión pasiva crónica y necrosis centrolobulillar.

En 165 pacientes de este grupo se pudo determinar la causa probable de la muerte: neumonía 77, tromboembolias pulmonares 17, insuficiencia renal 16, choque hipovolémico 14, insuficiencia hepática 11, infartos cerebrales 8, insuficiencia cardíaca 6, sangrado de tubo digestivo 4, enfermedad vascular cerebral 3, edema pulmonar 2, broncoaspiración 2, hematoma subdural 1, hipertensión endocraneana 2 y choque séptico 1.

4) Tuberculosis ganglionar pura (TBg). Esta forma se encontró en 17 pacientes, de los cuales 7 eran hombres y 10 mujeres. El promedio de edad fue de 42 años. El diagnóstico clínico se sospechó en 5 casos y en los restantes se elaboraron los siguientes: cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, hepatitis viral, osteomielitis, carcinoma cervicouterino, insuficiencia cardíaca y hemorragia cerebral. Cuatro pacientes eran desnutridos, dos tenían el antecedente de alcoholismo y en dos individuos se administró tratamiento antifímico.

En las autopsias, se encontraron enfermedades asociadas en todos los pacientes (tabla 7), de las que

TABLA 7  
TUBERCULOSIS GANGLIONAR (TBG)

<i>Enfermedades asociadas</i>	
Neoplasias	5
Insuficiencia renal crónica	4
Diabetes mellitus	3
E. V. A. P.*	3
Hepatitis tóxica alcohólica	1
Cardiopatía reumática	1
Lupus eritematoso	1

\* Enfermedad de vías aéreas pequeñas.

predominaron las neoplasias malignas, la insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, enfermedad de vías aéreas pequeñas y cirrosis hepática.

Hubo ganglios afectados en diversas localizaciones anatómicas, pero predominaron los situados cerca del hilio pulmonar.

Las causas probables de muerte en este grupo se pudieron determinar en 16 pacientes; seis tenían neumonía, en dos se diagnosticó edema agudo pulmonar, dos se asociaron con insuficiencia renal terminal y dos fallecimientos a consecuencia de insuficiencia hepática; en el resto, se encontraron datos de choques séptico en uno, choque hipovolémico en uno, hemorragia cerebral en uno y, finalmente, infarto cerebral en uno.

5) Tuberculosis meningea pura (TBm). En cinco pacientes se encontró TBm sin asociación con otra lesión física demostrada. Hubo predominio del sexo femenino (4 pacientes) sobre el masculino (1 paciente). La edad promedio fue de 41 años.

Se estableció el diagnóstico clínico en 3 casos y en los dos restantes se sospechó fiebre tifoidea en uno e insuficiencia vascular cerebral en otro.

El dato de desnutrición se consignó en un sujeto y, de acuerdo con las historias clínicas, ninguno de los pacientes de este grupo era alcohólico. Tres pacientes recibieron tratamiento antifímico. En las autopsias, además de leptomeningitis y lesiones vasculares encefálicas 19, se encontraron datos de septicemia en un paciente, fibrosis pulmonar intersticial en otro, broncoaspiración en un tercero y los dos restantes únicamente tenían afección meningea y sus secuelas.

Las causas probables de muerte en los pacientes de este grupo fueron: insuficiencia respiratoria, enclavamiento de amígdalas, choque séptico y neumonía.

6) Tuberculosis en órgano aislado (TBo). Seis pacientes en total presentaron tuberculosis en forma aislada, sin afección pulmonar, ganglionar ni meningea. Las mujeres (5 pacientes) predominaron sobre los hombres (1 paciente); la edad promedio fue 48 años.

En este grupo, no se estableció el diagnóstico clínico en ninguno de los individuos y se pensó en diabetes mellitus en dos pacientes, insuficiencia cardiaca en uno, hipertensión arterial en uno y carcinoma cervicouterino

en la última. No se consignaron los datos de desnutrición, alcoholismo ni tratamiento antifímico.

En las autopsias, los órganos afectados fueron: aparato genital femenino (útero, trompas y ovarios) en dos pacientes, riñón en dos individuos, suprarrenales en uno y lóbulo parietal derecho en otro.

Todos los pacientes del grupo TBo tenían enfermedades asociadas: cardiopatía reumática crónica, dos, diabetes mellitus, dos —una de ellas conglomeruloesclerosis diabética— y un caso respectivamente de insuficiencia renal crónica, carcinoma cervicouterino y enfermedad de vías aéreas pequeñas. La causa probable de muerte correspondió a insuficiencia renal en tres casos, insuficiencia cardiaca en dos y neumonía en uno.

7) Tuberculosis diseminada sin lesión pulmonar (TBNPd). En esta categoría se encontraron 20 pacientes; 10 hombres y 10 mujeres, cuya edad promedio fue de 43 años. En tres individuos se anotó el dato de desnutrición y en dos el antecedente de alcoholismo crónico. Clínicamente, sólo dos individuos fueron identificados como tuberculosis y recibieron tratamiento antifímico. Los diagnósticos elaborados en vida fueron los siguientes: neoplasia maligna (5 casos), cirrosis hepática (3 casos), diabetes mellitus (dos casos), meningitis piógena (dos casos), tuberculosis pulmonar (un caso), choque séptico (un caso) e insuficiencia renal crónica (un caso).

En la autopsia, los órganos afectados por tuberculosis aparecen en orden de frecuencia en la tabla 8; estuvie-

TABLA 8  
TUBERCULOSIS DISEMINADA SIN LESION  
PULMONAR (TBNPd)

<i>Organos afectados</i>	
Bazo	10
Ganglios linfáticos	9
Hígado	6
Meninges	6
Riñón	5
Encefalo	3
Pericardio	3
Peritoneo	3
Aparato genital masculino	3
Suprarrenales	2
Aparato genital femenino	2
Próstata	1
Páncreas	1
Intestino	1

ron frecuentemente involucrados el bazo, ganglios linfáticos, hígado, meninges y riñón.

La lista de enfermedades asociadas aparece en la tabla 9. De ella destacan los grupos de neoplasias malignas, cirrosis hepática, insuficiencia renal y enfermedad de vías aéreas pequeñas. De hecho, todo paciente con TBNPd tuvo alguna enfermedad asociada y en este grupo no se identificaron tuberculosos "puros".

TABLA 9  
TUBERCULOSIS DISEMINADA SIN LESION  
PULMONAR (TBNPd)

<i>Enfermedades asociadas</i>	
Cirrosis hepática	4
Neoplasias	4
Insuficiencia renal crónica	3
E. V. A. P.*	3
Diabetes mellitus	2
Úlcera péptica	2
Cardiopatía reumática	1
Amiloidosis	1
Pancreatitis	1
Colitis ulcerosa crónica inespecífica	1
Pericarditis	1

\* Enfermedad de vías aéreas pequeñas.

Las causas probables de muerte, en orden decreciente fueron: neumonía en 7 pacientes, insuficiencia hepática en dos y, uno respectivamente por: edema pulmonar, choque séptico, infartos cerebrales, insuficiencia respiratoria, choque hipovolémico y hemólisis postransfusional.

8) Otros hallazgos. En 6 pacientes con formas diseminadas (TBNPd) se encontraron lesiones meníngeas y vasculares encefálicas características de tuberculosis; en otros órganos habían focos de fibrosis: intersticial focal en el pulmón y en acúmulos pequeños en el bazo. En todos ellos existió el dato de tratamiento antifímico, por lo que las lesiones extrameningeas se consideraron "curadas" (Fig. 10).

Los bacilos tuberculosos se demostraron en todos los casos con respuesta tisular A. Del total de autopsias estudiadas, en ninguna se hizo estudio bacteriológico posmortem pero se encontraron bacilos en el 73% de los cortes histológicos, cifra muy similar a la observada por González-Angulo y cols.<sup>11</sup> A pesar de lo anterior, las lesiones se consideraron lo suficiente características para establecer el diagnóstico.

En los vasos pulmonares, la vasculitis granulomatosa (Fig. 11) únicamente se demostró en asociación con neumonía caseosa.

### DISCUSIÓN

La población analizada en este grupo de autopsias corresponde a sujetos que pertenecen a la población socioeconómica más débil del país, que incidentalmente es la más numerosa; constituyen lo que Celis<sup>4</sup> definiría como individuos que padecen la patología de la pobreza; son, además, pacientes con formas graves de la enfermedad que acuden al Hospital General en estadios muy avanzados, casi terminales. En ocasiones, son portadores de otros padecimientos asociados a la tuberculosis; en otras, sufren las consecuencias de una lesión fímica crónica y; en numerosos casos, son enfermos que sólo tienen tuberculosis. La frecuencia de la

enfermedad durante estos cinco años parece haber disminuido en relación a la informada por González-Angulo y cols.<sup>11</sup> quienes encontraron 14.5% de tuberculosis en una serie de 2202 autopsias. Sin embargo, en el trabajo de Albores-Saavedra y Altamirano-Dimas, que analizaron 9412 autopsias en la misma institución en un periodo de 18 años, la tuberculosis ocupó el tercer lugar del total de enfermedades encontradas, lo que representó el 9%,<sup>1</sup> cifra muy similar a la obtenida después del análisis de los datos presentados en este estudio. El cambio aparente observado obedece quizá al hecho de que durante el periodo estudiado por González-Angulo y cols. numerosos pacientes hospitalizados eran portadores de formas crónicas de la enfermedad; desde hace varios años, estos individuos no son internados y su control se efectúa en la consulta externa. Es razonablemente válido, por lo tanto, suponer que la frecuencia de tuberculosis no se ha modificado en el material de autopsias durante los últimos 27 años.

En series de autopsias de hospitales cuyos derechohabientes tienen una condición socioeconómica mejor que aquellos que acuden al Hospital General, o no se encuentra mencionada la tuberculosis<sup>2</sup> u ocupa un porcentaje que aunque es menor, no es estadísticamente significativo.<sup>6</sup> Estos datos son contrastantes con el panorama epidemiológico oficial,<sup>7, 8, 24</sup> que muestra un decremento en las tasas de mortalidad por tuberculosis. Las razones de las discrepancias no son claras aunque quizá se explican parcialmente por la emigración del campo hacia la ciudad en forma masiva<sup>20, 23</sup> o bien, obedecen a mecanismos de información deficientes.

Al igual que en las series citadas, predominó el sexo masculino sobre el femenino. Aunque el promedio de edad del grupo total fue de 42 años, la desviación estándar es de 16 años, lo que significa una curva relativamente plana en la que todas las edades están representadas. En la presente serie, la población infantil cuenta con pocos casos y esto puede deberse a que el Servicio de Pediatría es pequeño en la Institución y el porcentaje de autopsias de casos pediátricos es muy limitado; sin embargo, el panorama de la tuberculosis en los niños era muy similar hasta 1971, a juzgar por la serie publicada.<sup>25</sup>

Un alto porcentaje de los enfermos estudiados en esta serie tenían los antecedentes de desnutrición y alcoholismo, condiciones en las que se ha demostrado una respuesta deficiente de los mecanismos de inmunidad y defensa local de los pulmones.<sup>3, 14</sup>

La frecuencia del diagnóstico clínico de la enfermedad es uno de los datos más llamativos del presente análisis y de hecho, una de sus motivaciones. En la presente serie, 48.46% de los pacientes fueron reconocidos como portadores de tuberculosis durante su vida; es decir, menos de la mitad del total. Aun si se asume

que una serie de autopsias únicamente proporciona datos aproximados (ya que son pacientes en estadios terminales; ya que no todos los sujetos que fallecen son autopsiados; ya que no todos los pacientes en estadios terminales fallecen en el hospital), el porcentaje de falla diagnóstica es muy elevado. Podría argumentarse que las formas ganglionares puras, las que afectan órganos aisladamente o las diseminadas sin foco pulmonar frecuentemente constituyen hallazgos de autopsia y no representan a la enfermedad que motivó al paciente a requerir de los servicios del Hospital; sin embargo, el panorama es similar en las formas TBP y TBPd, lo que indica que, o bien no se piensa en la enfermedad o los métodos de diagnóstico son insuficientes. Cualquiera que sea la explicación del fenómeno, lo que resulta claro es que de cada cien individuos que son autopsiados en la Unidad de Patología del Hospital General, 9 tienen tuberculosis en alguna de sus formas. Las enfermedades asociadas con la tuberculosis fueron muy numerosas; de ellas destacan aquellas en las que se puede postular que el daño fue secundario a la lesión fímica progresiva: fibrosis, bronquiectasia y cor pulmonale en el caso de lesiones que afectaron al pulmón; destrucción parenquimatosa extensa en el caso de tuberculosis renal y; amiloidosis como consecuencia del estímulo antigénico constante sobre el aparato inmunológico.<sup>9</sup> Un número importante de pacientes tuvieron enfermedades que característicamente se han relacionado con una respuesta deficiente de los mecanismos de defensa; tal es el caso de las asociaciones con cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus y neoplasias.<sup>10, 14, 26</sup> Un tercer grupo, también numeroso, estuvo constituido por individuos en cuyas autopsias únicamente se encontró tuberculosis, sin enfermedad asociada; todos ellos eran desnutridos y un alto porcentaje tenía el antecedente de alcoholismo. En este mismo grupo, frecuentemente la respuesta tisular inflamatoria e inmunológica a la presencia del bacilo de Koch fue deficiente.

Las formas de lesión pulmonar por tuberculosis, independientemente de su asociación con afección en otros órganos, fue similar. En los grupos TBP y TBPd estuvieron representadas todas las variantes de afección fímica en forma pura o combinada, de tal manera que no existe una buena correlación entre el tipo de lesión pulmonar y sus probabilidades de diseminación.

Las lesiones fímicas se localizaron frecuentemente en el pulmón; sin embargo, en la mayoría de los pacientes (70.5%) involucraron a más de un órgano, independientemente de la existencia de un foco pulmonar. Este dato apoya a quienes sostienen que la diseminación hematogena o linfática de la enfermedad puede provenir de cualquier foco de tuberculosis presente en el

organismo;<sup>18, 27</sup> apoya también a quienes piensan que las formas generalizadas de tuberculosis no son necesariamente posprimarias o de reinfección y que el mecanismo más probable es la reactivación de un foco fímico previo.<sup>27, 28</sup>

En las formas TBPd, los órganos secundariamente afectados fueron muy numerosos; algunos de ellos aparecen gracias a la acuciosidad del prosector en su búsqueda. De ahí la baja frecuencia de afección de médula ósea en esta serie y la inexistencia de lesiones intraoculares, ya que los ojos no se estudian sistemáticamente en la Unidad de Patología del Hospital General. Sin embargo, la coroiditis tuberculosa está bien documentada y no necesariamente se asocia con meningitis o tuberculomas en el sistema nervioso.<sup>5</sup>

De los órganos más frecuentemente lesionados en las formas diseminadas de la enfermedad destacan el bazo y el hígado; este último estuvo afectado en el 62% de las formas TBPd y en el 30% de las formas TBNPd, es decir, en el 60% de las formas diseminadas. Los granulomas bien formados se consideraron como lesiones diagnósticas de tuberculosis hepática y se le dio el mismo valor a los nódulos linfocitocitarios relacionados con necrosis parenquimatosa no caseosa y sin asociación necesaria con granulomas clásicos. Estos nódulos han sido considerados por diversos autores<sup>16, 17</sup> como otra expresión morfológica de la presencia del bacilo tuberculoso en el hígado; en apoyo a esta idea se encuentra el hecho de que frecuentemente están acompañados por granulomas bien desarrollados, aunque también se han observado en forma aislada, como ocurrió en 13 de los casos examinados (10.7%) en esta serie. En diversas revisiones de autopsias,<sup>12, 13, 15, 16, 17, 29</sup> los porcentajes en los que se encuentra afección hepática por tuberculosis varían del 32 al 100%; esto parece depender del número de cortes estudiados, la terapia antifímica y los criterios para definir a los granulomas. En el material que se presenta aquí, es relevante destacar que en la mayoría de los casos con lesión hepática había uno o más granulomas por campo (formas dos y tres), lo que en forma retrospectiva, elevaría considerablemente las probabilidades de diagnóstico de la enfermedad durante la vida del paciente por medio de la biopsia hepática. La esteatosis y la hepatitis reactiva se observa con frecuencia en los cortes; al igual que otros autores,<sup>17</sup> se consideraron lesiones coincidentales, sin relación causal con la tuberculosis. Hígados de aspecto "nodular", no asociados con fibrosis ni cirrosis, congestión pasiva crónica y necrosis centrolobulillar fueron otros cambios observados.

Las formas de tuberculosis sin afección pulmonar, en la mayoría de los casos, fueron hallazgos de autopsia. Las formas meníngeas puras fueron raras y la ausencia de un foco de tuberculosis en otro órgano quizá

podría explicarse por muestreo insuficiente; lo mismo podría decirse de la tuberculosis en el sistema nervioso central en forma aislada. Una explicación alternativa sería la reactivación de un foco localizado, asociada con algún proceso debilitante, tal como ha sido descrito en la tuberculosis renal.<sup>18</sup> Los órganos genitales femeninos son una de las vías de entrada del bacilo de Koch<sup>18</sup> y así podría explicarse su afección aislada.

Comentarios finales. De este estudio se desprenden claramente varias conclusiones; no ha disminuido la frecuencia de tuberculosis en el material de autopsias del Hospital General en un periodo de 27 años. Las formas graves son las más frecuentemente observadas.

Aunque hay sujetos afectados en todos los decenios de la vida, la tuberculosis fue más frecuente entre el tercero y el sexto, es decir, durante las etapas productivas de un individuo.

Finalmente, las discrepancias entre los datos oficiales en relación con la tuberculosis y los que se desprenden de este panorama desde la mesa de autopsias obliga necesariamente a una revisión de enfoques y criterios de diagnóstico que lleven a soluciones realistas de un problema que aún es agobiante.

Si en el momento actual de evolución de la medicina los aforismos fueran válidos, habría que decir: todo paciente que ingresa al Hospital General de México tiene tuberculosis, hasta que se demuestre lo contrario.

#### AGRADECIMIENTOS

A nuestros compañeros de la Unidad de Patología, en especial a los doctores Georgina Benavides, María Eugenia Hoz Baranda, Patricia Ontiveros y Leopoldo Herrera Zarate por su desinteresada colaboración. Al doctor Raúl Cicero Sabido, por la revisión y críticas de este trabajo. A la señorita Lilia Requena, por su excelente trabajo en la elaboración del manuscrito.

#### REFERENCIAS

- Albores Saavedra J, Altamirano Dimas M: Algunas consideraciones sobre 9 412 autopsias realizadas en el Hospital General de México. *Rev Invest Salud Pública (Mex)*, 31: 1, 1970.
- Ambrosius-Diener K: Enfermedades y alteraciones más frecuentes, consideradas como factores importantes de la causa de muerte. *Gac Méd Mex*, 102: 15, 1971.
- Bailey W, Sellers-Clyde A, Sutton F, Sheehy T, Mactz H: Tuberculosis and alcoholism. *Chest*, 73: 2, 1978.
- Celis Salazar A: La patología de la pobreza Memorias del II Congreso de la Academia Nacional de Medicina, 1969.
- De Buen S, Velázquez T: Coroiditis tuberculosa miliar hematogena. *An Soc Mex Oft*, 41: 195, 1968.
- Flores Barroeta F, Velasco Avilés F: Hallazgos en el Hospital General del Centro Médico Nacional. *Gac Méd Mex*, 102: 19, 1971.
- Fuente: Dirección General de Bioestadística: Mortalidad por tuberculosis en grupo de edad, Estados Unidos Mexicanos, 1974-1978.
- Fuente: Secretaría de Salubridad y Asistencia, Dirección General de Control de la Tuberculosis y de las Enfermedades del Aparato Respiratorio, Casos nuevos y en control de tuberculosis pulmonar. República Mexicana, 1975-1980.
- Glennier GG: Amyloid deposits and amyloidosis. *New Eng J Med*, 302: 1280, 1333, 1980.
- Goldblum SE y Reed WP: Host defences and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. *Ann Intern Med*, 93: 597, 1980.
- González Anculo A, Fuentes G, Marroquín R: Tuberculosis pulmonar. *Prensa Méd Mex*, 24: 131, 1959.
- Gracey L: Tuberculous abscess of the liver. *Brit J Surg*, 52: 442, 1965.
- Guckian JC, Perry JE: Granulomatous hepatitis. An analysis of 63 cases and review of the literature. *Ann Intern Med*, 65: 1081, 1966.
- Grieco MH (Ed): Infections in the Abnormal Host. Yorke Medical Books, USA, 1980.
- Haax AJC and Van Beek: Tuberculosis and aspiration liver biopsy. Bohn Publishing Co, Haarlem, 1955.
- Hunt J, Silverstein M, Sparks F, Haskell C, Plich Y, Morton: Granulomatous hepatitis: A complication of BCG. *Immunotherapy*, Lancet, 820, 1973.
- Korn R, Kellow W, Holler P, Chomet B, Zimmerman H: Hepatic involvement in extrapulmonary tuberculosis. *Am J Med*, 27: 60, 1959.
- Lester TW: Extrapulmonary tuberculosis. *Clin Chest Med*, 1: 219, 1980.
- Olvera Rabiela J, Rabiela Cervantes M, Altamirano Dimas M, Alvarado Acosta F, García Montemayor E: Alteraciones vasculares y parenquimatosas en 60 casos de leptomeningitis tuberculosa. *Patología (Mex)*, 8: 257, 1970.
- Pamra S: Problems of tuberculosis in developing countries. *Clin Chest Med*, 1: 265, 1980.
- Pérez Tamayo R, Flores F: Datos generales de 2022 autopsias. *Pren Med Mex*, 24: 117, 1959.
- Pérez Tamayo R: La Unidad de Patología de la Escuela de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México en el Hospital General de México. *Pren Med Mex*, 24: 109, 1959.
- Rice Puffer R y Wynne-Griffith G: Características de la mortalidad urbana. Organización Panamericana de la Salud, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, Washington, 1968.
- Rodarte H: Boletín. Dirección General de Control de la Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio, Secretaría de Salubridad y Asistencia No. 1, 1977. México.
- Salas Martínez M: Procesos patológicos más frecuentes considerados como factores importantes en la causa de muerte en los niños, juzgados a través de la revisión de 2 900 estudios post mortem realizados en el Departamento de Patología del Hospital Infantil de México, 1943-1968. *Gac Méd Mex*, 102: 27, 1971.
- Sigel M y Good R (eds): Tolerance, autoimmunity and aging. Charles S Thomas, Springfield Illinois, 1972.
- Slavin Richard E: Late Generalized Tuberculosis. *Pat Ann*, 16: 81, 1981.
- Stead, WW: Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man. *Am Rev Respiratory Diseases*, 95: 729, 1967.
- Vilaseca J, Guardia J, Cuxart A, Clotet B, Martínez Vázquez J, Bermardó L, Masana L, García Vanrell G, Bardi R: Hepatitis granulomatosa. *Med Clin (Barcelona)*, 72: 212, 1979.



1415

## ESTUDIO INMUNOLOGICO DEL ALCOHOLICO CON TUBERCULOSIS PULMONAR AVANZADA

RAÚL CICERO,\* ALEJANDRO ESCOBAR,\*\* ERNESTINA RAMÍREZ,\* MA. ELISA CELIS,\* MA. EUGENIA  
AMEZGUA,\*\* GABRIEL DE LA ESCOSURA,\* GILBERTO ERUSA\*\* Y GERARDO PELÁEZ\*

### RESUMEN

Se practicaron pruebas para evaluar el estado inmunológico a un grupo de testigos sanos (I) y a tres grupos de alcohólicos que no estaban en fase aguda: sin patología pulmonar (II), con tuberculosis pulmonar muy avanzada (III) y con cirrosis hepática y sin patología pulmonar (IV).

Las pruebas cutáneas con PPD, DNCB y SK-SD se encontraron deprimidas sólo en los cirróticos.

En la formación de rosetas E linfocito se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos I vs II, II vs III y II vs IV. Los testigos muestran una diferencia con los alcohólicos sin patología pulmonar y estas últimas diferencias con los alcohólicos tuberculosos y los cirróticos.

La producción de LIF en presencia de PPD no mostró diferencias entre los cuatro grupos estudiados.

Los índices de transformación blastoide con PHA, PPD y extractos de hígado normal y cirrótico, no mostraron diferencias entre los cuatro grupos.

En los alcohólicos de los grupos II, III y IV, solamente la formación de rosetas señala cambios en la inmunidad. En el grupo de cirróticos (IV), la inmunidad celular primaria y la hipersensibilidad tardía se encontraron deprimidos.

En las etapas no agudas de alcoholismo, el perfil inmunológico tiene cambios discretos, esto puede ser diferente durante el estado agudo. En el alcohólico con formas crónicas y avanzadas de tuberculosis la situación es semejante.

Entre 497 tuberculosos estudiados en un lapso de 24 meses, en la Consulta Externa, 159-31% fueron alcohólicos y presentaban en su mayoría formas crónicas muy avanzadas de tuberculosis.

### SUMMARY

In order to evaluate the immunological profile, a group of tests were performed in four groups Healthy controls (I), and three groups of alcoholic individuals, without lung pathology (II), with far advanced pulmonary tuberculosis (III) and with hepatic cirrhosis but without lung pathology (IV).

Cutaneous tests with PPD, DNCB and SK-SD were found depressed only in the cirrhotic group.

The E lymphocyte rosettes presented statistical significant differences between the controls (I) vs alcoholic the differences were also statistical significant between the group II vs group III and the group II vs group IV. It is important to stress the fact that the alcoholic without lung pathology showed differences with the tuberculous and the cirrhotics in this test.

The production of LIF was similar in the four groups and no differences were found.

The blastic transformation index with PHA, PPD and extracts of normal and cirrhotic liver did not show differences in the four groups.

In the alcoholic individuals of the groups II, III and IV, only the rosettes showed immunological changes. In the cirrhotic group (IV) the cellular primary immunity and the delayed hypersensitivity are found depressed.

In the non acute phases of the alcoholism the immunological profile did not change importantly, but this may be different in the acute stages.

In the alcoholic with far advanced tuberculosis the changes were similar.

Among 497 tuberculous individuals seen in 24 months, 159-31% were alcoholic and advanced pulmonary tuberculous forms were present in the majority of cases.

\* Unidad de Neumología "Alejandro Celis" Hospital General de México, S.S.A.

\*\* Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas, S.S.A.

Trabajo realizado con apoyo de CONACYT. PCSNAL-001979 y del Instituto Mexicano de Psiquiatría. 02.57.79.

Entre los tuberculosos que ocurren a la Consulta Externa del Hospital General de México, se estima que existe una alta frecuencia de alcoholismo; en Estados Unidos un elevado número de casos nuevos de tuberculosis ocurre en alcohólicos.<sup>1</sup> Estos enfermos presentan alteraciones inmunológicas importantes determinadas por la tuberculosis pulmonar,<sup>2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10</sup> el consumo de alcohol también puede producir cambios en el sistema inmune<sup>11, 12, 13</sup> y frecuentemente los alcohólicos presentan enfermedades infecciosas pulmonar agudas y crónicas, entre ellas la tuberculosis.<sup>14, 15</sup>

Es posible que los cambios inmunológicos presentes en las dos condiciones, tuberculosis y alcoholismo, se sumen y actúen simultáneamente y que la infección modifique su evolución hacia formas crónicas y diseminadas puesto que la inmunidad se deteriora. Si el consumo de alcohol persiste, el sujeto puede evolucionar hacia la hepatitis alcohólica y a la cirrosis hepática, condiciones en las cuales algunos mecanismos inmunológicos se alteran,<sup>11, 12, 13</sup> entre ellos la función linfocitaria.<sup>16, 17</sup>

En la literatura revisada hay escasos datos sobre la asociación alcoholismo y tuberculosis; se consideró de interés intentar el estudio de algunas variables inmunológicas en el alcohólico tuberculoso, con el fin de conocer su situación en comparación con los alcohólicos no tuberculosos sin y con cirrosis hepática. Asimismo conocer la frecuencia real del alcoholismo entre los tuberculosos y cual es el tipo de lesiones pulmonares que presentan, es importante para conocer la magnitud del problema.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 4 grupos:

I. *Testigos*. 17 individuos voluntarios de la población general, clínicamente sanos y con radiografía del tórax normal 12 mujeres y 5 hombres con edad promedio de  $30.38 \pm 7.98$  (r 23-48) y  $29.40 \pm 11.21$  (r 20-48) respectivamente.

II. *Alcohólicos no tuberculosos*. 23 individuos con el antecedente comprobado de alcoholismo crónico que habían ingerido bebidas hasta la última semana previa al estudio, sin evidencia clínica de enfermedad pulmonar, no fumadores y con radiografías de tórax normal, 22 hombres con edad promedio de  $41.8 \pm 9.18$  (r 27-65) y una mujer de 30 años. Todos estos sujetos pertenecían al grupo de Alcohólicos Anónimos lo cual permitió su estricta selección.

III. *Alcohólicos tuberculosos*. 22 individuos con el antecedente comprobado de alcoholismo que habían ingerido bebidas hasta la última semana previa al es-

tudio. Todos con el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, comprobado por la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en la expectoración y lesiones pulmonares muy avanzadas evidentes en la radiografía del tórax. 18 de ellos tenían el diagnóstico previo de tuberculosis y habían abandonado el tratamiento específico 3 meses, o más antes de ser seleccionados; 4 no habían recibido ningún tratamiento. Todos fueron hombres con edad promedio de  $41.09 \pm 14.36$  (r 19-70).

IV. *Alcohólicos con cirrosis hepática*. 14 sujetos con el antecedente comprobado de alcoholismo y con el diagnóstico de cirrosis por biopsia hepática.\* Sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad pulmonar. 11 hombres con edad promedio  $46.90 \pm 13.60$  (r26-69) y 3 mujeres de 44, 51 y 57 años.

Todos los casos fueron estudiados de acuerdo con el siguiente esquema:

#### Estudios de rutina

- Historia clínica completa.
- Cuestionario sobre alcoholismo de Swenson y Morse<sup>19</sup> modificado: directamente aplicado por el médico consultante.
- Estudio bacterioscópico de expectoración para bacilos ácido alcohol-resistentes, sólo en los casos del grupo III.
- Radiografía de tórax PA y en los individuos del grupo III, tomografía lineal u otros estudios especiales en casos particulares.
- Biometría hemática, dosificación de urea, creatinina y glucosa, tiempo de protrombina, transaminasas glutamicopirúvica (TGP) y glutámico oxaloacética (TGOA). Electroforesis de proteínas para albúmina y globulinas y dosificación de proteínas totales por refractometría.

#### Pruebas inmunológicas

- Dosificación de inmunoglobulinas séricas, IgA, IgG e IgM con placas de Tri-Partigen para inmunodifusión radial y la IgE con placa de LC-Partigen (Behringwerke AG, Marburg).
- Pruebas cutáneas. Aplicación de dinitroclorobenceno (DNCB) (Eastman Organic Chemical, Rochester) 200 mg para valoración de respuesta inmune celular primaria,<sup>20</sup> lectura a los 8 y 15 días. PPD (RT23 Statens Serum Institut, Copenhagen) 2UT intradérmico para valoración de respuesta inmune celular secundaria, lectura a las 48 horas, considerando positiva una induración de 10 mm o más. Varidasa

\* Alteración de la estructura hepática caracterizada por parénquima nodular, necrosis hepatocelular y fibrosis difusa en grados variables con alteración de la arquitectura lobulillar (18).

(SK-SD) (Lederle Labs. Division Am. Cyanamid Co. Pearl River N.Y.) 40U intradérmica, lectura a las 48 hs., considerando positiva una induración de 10 mm o más.

c) Detección de la producción de factor inhibidor de la migración de los leucocitos (LIF)<sup>21</sup> con PPD 2UT. Se consideró positiva una inhibición de 20% o más.

d) Formación de rosetas E-linfocito T. Se midió el por ciento de rosetas utilizando linfocitos de sangre periférica y glóbulos rojos de carnero,<sup>22</sup> considerándose normal un porcentaje mayor de 50 a 60% de linfocitos formadores de rosetas.

e) Índice de transformación blastoide medido por incorporación de timidina tritiada en células estimuladas con fitohemaglutinina (PHA) (Sigma Chemical Co. Saint Louis Mo.) PPD 2UT y extractos de hígado cirrótico e hígado normal,<sup>21</sup> medido a los 3 días para PHA y para los demás antígenos a los 5 días.<sup>23</sup> Un índice de 10 como mínimo se consideró normal para PHA.

Estudio de la frecuencia de alcoholismo entre los tuberculosos.

Se estudió la frecuencia de alcoholismo entre los enfermos tuberculosos que acudieron a la Consulta Externa de Neumología y se determinó el tipo y la extensión de las lesiones encontradas en comparación con las que tenían los tuberculosos no alcohólicos. El estudio comprendió un lapso de 24 meses.

## RESULTADOS

### *Clinicos y radiográficos*

En el grupo I todos los sujetos eran sanos sin patología y con radiografía del tórax normal.

En el grupo II, alcohólicos no tuberculosos, en ningún caso hubo evidencia de padecimiento asociado, salvo el antecedente de alcoholismo comprobado. Todas las radiografías del tórax fueron normales.

De los 22 alcohólicos tuberculosos, Grupo III, 17 tuvieron formas de tuberculosis muy avanzadas, cavitarias que coincidían con numerosos nódulos diseminados; 2 de ellos con cavernas bilaterales, 1 presentó una forma caseoneumónica con pleuresía serofibrinosa, 2 presentaron formas avanzadas nodulares no cavitarias y otros 2 formas hematógenas bilaterales, uno con pleuresía serofibrinosa. Todos tenían tos, expectoración y fiebre en grado variable, 6 tuvieron el antecedente de hemoptisis; aunque no estaban desnutridos. No hubo defunciones.

En el grupo de cirróticos alcohólicos Grupo VI, las radiografías de tórax fueron normales en los 14 casos estudiados. Hubo 2 defunciones.

### *Estudios de laboratorio*

Los resultados referentes a la biometría hemática, química sanguínea, tiempo de protrombina y transaminasa estuvieron dentro de límites normales en los grupos I y II, en el grupo III, 14 casos tuvieron cifras de hemoglobina, entre 8.2 y 13.8 g por ciento.

En el grupo IV (cirróticos) en 2 casos hubo una discreta elevación de la TGOA, 125 y 135; 7 casos tuvieron cifras de hemoglobina entre 6.2 y 12.7 g%, en estos mismos casos se observó un tiempo de protrombina que varió entre 35 y 69%, estos fueron los únicos hallazgos anormales.

Las proteínas séricas y las globulinas plasmáticas también estuvieron dentro de límites normales en los 3 primeros grupos, aún en los sujetos que tenían cifras de hemoglobina disminuida.

La albúmina se encontró discretamente disminuida ( $42.54 \pm 5.79$ ) en el grupo III donde también la fracción de las proteínas ( $9.1 \pm 10.8$ ) estuvo en el límite inferior con respecto a las cifras normales. En el grupo IV la albúmina se encontró directamente disminuida ( $44.6 \pm 6.5$ ) y la fracción de  $\gamma$  globulinas elevada ( $24.9 \pm 11.2$ ).

### *Resultados inmunológicos*

a) Las determinaciones de inmunoglobulinas plasmáticas estuvieron dentro de límites normales en los grupos II, III y IV y no hubo diferencias importantes en comparación con los testigos y las cifras normales señaladas por Hoechst Aktiengesellschaft, Alemania.

b) Pruebas cutáneas.

PPD 2UT, la respuesta fue positiva en el grupo I en el 100%, en el II en 82.60%, en el III en 95.45% y en el IV en 21.42%; la comparación por límites de intervalos de confianza para la distribución binomial demostró que entre el grupo IV (cirróticos) y los demás I, II y III, existe una diferencia estadísticamente significativa  $p \leq 0.01$ , en tanto que en la comparación entre los otros grupos no hay diferencias. La positividad a la sensibilización con DNCB fue en los grupos I, II y III de 100% y en el IV de 57.14%; por el mismo método se encontró que en la comparación entre los grupos I, II y III con el IV, existe una diferencia estadísticamente significativa  $p \leq 0.05$ . La prueba con SK-SD fue positiva en el 23.52% del grupo I, en 21.73% del II, en 18.18% del III y en ningún caso del grupo IV; entre estos grupos las diferencias no son significativas (Fig. 1).

c) Producción de factor inhibidor de la migración de los leucocitos (LIF) con PPD 2UT. Los porcentajes de positividad en los 4 grupos fueron de 35.29% en el I, de 30% en el II, de 38.09% en el III y de 28.57% en el IV. Por límites de intervalos de confianza

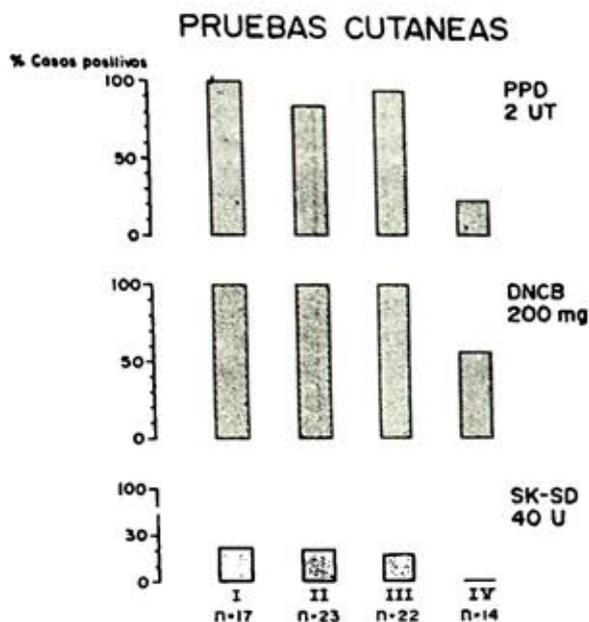


FIG. 1. Positividad a pruebas cutáneas. PPD: entre el grupo de cirróticos, IV y los demás grupos existe una diferencia estadísticamente significativa  $p \leq 0.01$ . DNCB: el grupo IV también presenta una diferencia significativa con los demás grupos  $p \leq 0.05$ . Para SK-SD la diferencia entre los diversos grupos no es significativa. Límites de intervalo de confianza para la distribución binomial.  $p = 0.95$ .

para la distribución binomial, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos (Fig. 2).

d) Formación de rosetas E-linfocito T.

La formación de rosetas por ciento promedio fue de  $50.31 \pm 5.78$  en el grupo I, de  $57.94 \pm 10.38$  en

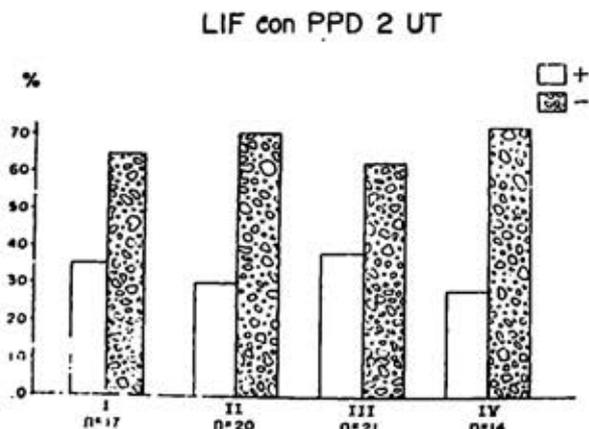


FIG. 2. La producción de LIF es semejante en los cuatro grupos. No se encontraron diferencias significativas por límites de intervalo de confianza para la distribución binomial.  $p = 0.95$ .

el II, de  $47.35$  en el III y de  $43.73 \pm 10.13$  en el IV. Hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de promedio por la prueba de t de Student entre los grupos I vs. II  $p \leq 0.05$ , II vs. III  $p \leq 0.05$  y II vs. IV  $p \leq 0.005$ ; en tanto que entre I vs. III, I vs. IV y III vs. IV las diferencias no fueron significativas (Fig. 3).

### ROSETAS E LINFOCITO T

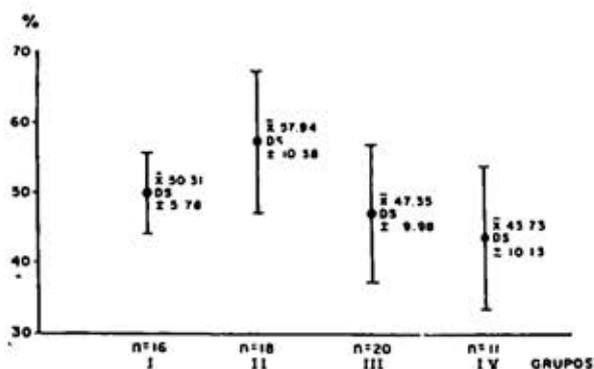


FIG. 3. La aglutinación por ciento en el caso de la formación de Rosetas T-linfocito, muestra una diferencia estadísticamente significativa sólo entre los grupos I vs II  $p \leq 0.05$ , II vs III  $p \leq 0.05$  y II vs IV  $p \leq 0.005$ . t de Student.

e) Índice de transformación blastoide.

Los promedios observados en los diferentes grupos pueden verse en la Fig. 4. Por comparación de límites de intervalos de confianza para la distribución binomial no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los índices de transformación con

### INDICE DE TRANSFORMACION BLASTOIDE

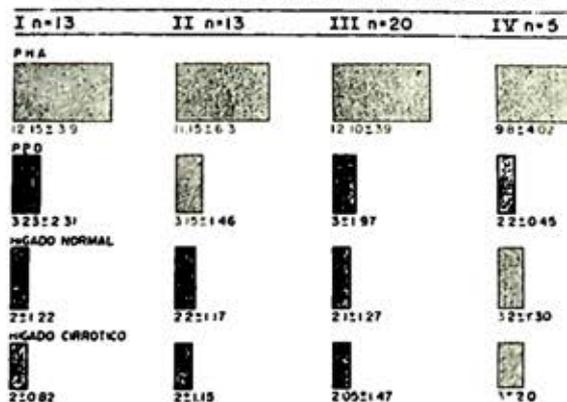


FIG. 4. El índice de transformación blastoide fue semejante en los cuatro grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos para ninguno de los antígenos empleados ni para PHA por límites de intervalo de confianza para la distribución binomial,  $p = 0.95$ .

PHA, PPD 2UT, extracto de hígado normal y extracto de hígado cirrótico en los diferentes grupos estudiados.

Frecuencia de alcoholismo y tuberculosis.

En el lapso comprendido entre enero de 1980 y diciembre de 1981 se estudiaron 497 casos de tuberculosis pulmonar, de éstos en 159-31.99% se comprobó el antecedente de alcoholismo por el cuestionario de Swenson y Morse modificado, 338 casos no fueron alcohólicos.

No se tomó en cuenta el sexo. Las formas de tuberculosis mínimas se observaron entre los alcohólicos en sólo 4-2.62%, las moderadamente avanzadas en 28-17.61% y las muy avanzadas en 127-79.87%, en tanto que en los no alcohólicos las cifras fueron de 32-9.48%, 80-23.66% y 226-66.86% respectivamente.

La comparación por límites de intervalos de confianza para la distribución binomial mostró diferencias significativas entre los porcentajes de casos con formas mínimas de los no alcohólicos con respecto a los alcohólicos  $p \leq 0.05$  y de los porcentajes de casos con formas muy avanzadas de los alcohólicos con respecto a los no alcohólicos  $p \leq 0.05$ ; en tanto que en las formas moderadamente avanzadas las diferencias no fueron significativas (Fig. 5).

#### DISCUSIÓN

Ha sido señalado el hecho de que existen cambios en la inmunidad celular en el alcohólico y en el alcohó-

lico cirrótico<sup>11, 12, 17</sup> así como en las formas de tuberculosis diseminadas hematógenas y broncogénas evolutivas,<sup>2, 3, 4</sup> podría entonces existir una suma o una exageración de estos cambios cuando coinciden el alcoholismo y la tuberculosis. Los datos encontrados señalan que las pruebas de hipersensibilidad tardía con PPD y de inmunidad celular primaria con DNCB se encuentran deprimidas en los cirróticos del grupo IV, aunque este dato es más notorio en el caso del PPD; la respuesta a SK-SD se encontró prácticamente ausente en este grupo. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos I, II y III con respecto al IV,  $p \leq 0.01$  para el PPD, pero no entre los 3 primeros. Es posible que la ingestión crónica del alcohol no haya deprimido en forma permanente la inmunidad celular primaria y la hipersensibilidad tardía en los alcohólicos no tuberculosos ni en los alcohólicos tuberculosos; aunque existe la posibilidad de que en estos últimos la tuberculosis hubiera progresado en las etapas de alcoholismo agudo, todos fueron sujetos con larga evolución y, esto explicaría lo avanzado de las lesiones. La mayoría de los casos había abandonado el tratamiento específico y tenía lesiones muy extensas; es posible también que el abandono haya sido determinante en estas circunstancias. Estos hallazgos confirman las conclusiones encontradas en la literatura revisada.<sup>14, 25, 26, 27, 28</sup>

La producción de LIF no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos

#### FRECUENCIA DE ALCOHOLISMO EN TUBERCULOSIS PULMONAR-EXTENSION DE LAS LESIONES

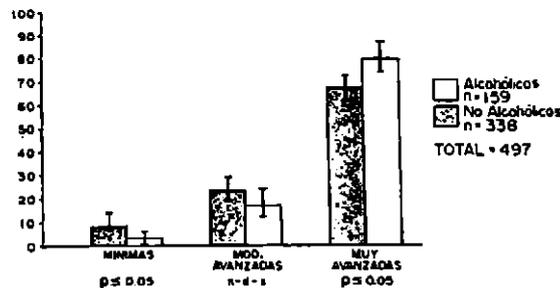


FIG. 5. La frecuencia de formas mínimas de tuberculosis es mayor en los no alcohólicos  $p \leq 0.05$ ; las formas muy avanzadas son más frecuentes en los alcohólicos  $p \leq 0.05$ . Las diferencias son estadísticamente significativas por límites de intervalo de confianza para la distribución binomial.  $p = 0.95$ .

estudiados, lo cual confirma que en los individuos sanos y en los tuberculosos activos, la producción de LIF frente a dosis bajas de PPD es semejante.<sup>18</sup> Esta prueba no permitió discriminar diferencias entre los distintos tipos de casos estudiados; inclusive en los tuberculosos con lesiones muy avanzadas donde se ha señalado una disminución en la producción de MIF,<sup>8, 9, 29</sup> posiblemente porque las lesiones ya estaban estabilizadas y las linfocinas se habían recuperado.

La respuesta inmunológica juzgada a partir de la formación de rosetas, demuestra que existe una diferencia estadísticamente significativa,  $p \leq 0.05$  entre el grupo de los testigos y los alcohólicos no tuberculosos, entre los alcohólicos no tuberculosos y los tuberculosos también existe la misma diferencia que podría corresponder a un cambio en la inmunidad celular juzgada por esta prueba. La diferencia es más marcada y estadísticamente significativa  $p \leq 0.005$ , entre los alcohólicos no tuberculosos y los cirróticos, lo cual está de acuerdo con la idea de que la cirrosis deteriora este aspecto de la inmunidad y que podría corresponder a una depresión determinada por la presencia de la alteración hepática. Los cambios que ocurren en la inmunidad en los cirróticos tuberculosos deben ser estudiados con más detalle; en este estudio no se observó esta asociación.

El índice de transformación blastoide no mostró diferencias entre los diversos grupos frente a PHA; con antígenos específicos como PPD, hígado normal e hígado cirrótico, la respuesta cuantitativa fue menor; este dato podría corresponder a una inmunidad celular menos activa frente a los antígenos específicos empleados.<sup>30, 31</sup> Los mecanismos supresores pueden fallar en el alcohólico con hepatitis,<sup>17</sup> sin embargo esta alteración no estuvo presente en los grupos estudiados probablemente porque los alcohólicos tuberculosos y no tuberculosos fueron estudiados después de que había transcurrido más de una semana sin que tomaran bebidas y en los cirróticos la etapa de hepatitis ya había terminado. Los índices observados son bajos con relación a lo esperado, lo cual podría corresponder a una posible disminución de la actividad de los linfocitos T.<sup>8, 10, 30</sup>

La linfopenia que ha sido señalada como frecuente en los alcohólicos,<sup>12</sup> no se observó en ninguno de los casos estudiados; es posible que la actividad de los linfocitos T esté disminuida en la etapa inicial de una tuberculosis no reactiva, diseminada y rápidamente evolutiva, y que al estabilizarse en un estudio crónico los linfocitos se recuperen.<sup>10</sup>

En las formas hematógenas diseminadas con grandes cavidades la inmunidad celular está abatida y la humoral está elevada,<sup>2</sup> pero estos cambios regresan si el caso responde bien a un tratamiento específico regular o la enfermedad se estabiliza.

En el alcohólico tuberculoso, el abandono del tratamiento condiciona que en muchos casos la tuberculosis siga progresando, de tal modo que es explicable que haya una depresión de la inmunidad juzgada por la formación de rosetas T como ya se ha mencionado. Es posible también que el abatimiento de los mecanismos de defensa local de los pulmones, presente en el alcohólico crónico,<sup>35</sup> contribuya a la evolución grave de la tuberculosis pulmonar, independientemente de los cambios inmunológicos, que parecen ser más notorios en las etapas agudas de alcoholismo.<sup>12, 15, 16, 17</sup>

Se comprobó que 31.99% de los casos tuberculosos que se estudiaron en la Consulta Externa tenían el antecedente de alcoholismo a juzgar por el cuestionario de Swenson y Morse modificado.<sup>13, 19</sup>

Un dato importante es el hecho de que en los 2 grupos de alcohólicos, no tuberculosos y tuberculosos, la ingestión de alcohol se inició en varios casos antes de los 20 años, hecho frecuente que ya ha sido señalado en México,<sup>32</sup> aun cuando el promedio de edad fue de 41 en los grupos II y III; en los cirróticos fue de 45, lo cual indica que se requiere cierto tiempo para que la cirrosis se instale.<sup>18</sup>

En los alcohólicos la elevada frecuencia de tuberculosis avanzada con formas cavitarias y diseminadas coincide con los estudios de otros países.<sup>25, 27, 30, 33, 34</sup>

#### CONCLUSIONES

En la pruebas cutáneas para valoración de inmunidad se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los testigos, los alcohólicos no tuberculosos y los cirróticos, estos últimos muestran una reactividad a PPD 2UT y DNCB menor que los demás grupos. La prueba de SK-SD aunque fue negativa en todos los cirróticos no presenta diferencias significativas con los demás grupos.

A juzgar por estas pruebas la hipersensibilidad tardía y la inmunidad celular primaria no estaban abatidas en los alcohólicos estudiados, independientemente de que fueran o no tuberculosos y sí lo están en el grupo de alcohólicos cirróticos. El consumo previo de alcohol parece no haber influido en este punto en los casos que no tenían cirrosis.

La producción de LIF no mostró en ninguno de los grupos ningún cambio con respecto a los testigos. En los tuberculosos posiblemente la enfermedad aunque estaba en etapa avanzada ya se encontró estabilizada, lo cual está de acuerdo con estos resultados.

Entre los testigos y los alcohólicos no tuberculosos existe diferencia en la formación de rosetas T. Entre los alcohólicos y los alcohólicos tuberculosos se observó también una diferencia discreta,  $p \leq 0.05$ . Entre los cirróticos y los alcohólicos no tuberculosos existe una

diferencia más marcada  $p \leq 0.005$ ; estos datos indican que la inmunidad celular puede ser diferente en casos como los estudiados a juzgar por esta prueba.

El índice de transformación blastoide con PHA no mostró diferencias; entre los testigos y los alcohólicos, no tuberculosos, tuberculosos y cirróticos; tampoco hubo diferencias frente a antígenos específicos como PPD y extractos de hígado normal y cirrótico. Esto sugiere que en los casos estudiados el comportamiento *in vitro* de los linfocitos no había cambiado en el momento de esta prueba.

Es posible que la ausencia de diferencias importantes entre los testigos y los alcohólicos de los tres grupos obedezca al hecho de que la ingestión de alcohol se había suspendido más de una semana antes del estudio.

Los cambios inmunológicos atribuibles a la tuberculosis también fueron discretos, probablemente debido a la larga evolución de los casos.

Se encontró que entre 497 casos de tuberculosis, 159 31% eran alcohólicos. La presencia de formas avanzadas en estos casos fue mayor que en los no alcohólicos con una diferencia estadísticamente significativa  $p \leq 0.05$ . Del mismo modo las formas mínimas predominaron entre los no alcohólicos  $p \leq 0.05$ . Es posible que los alcohólicos tuberculosos, con o sin tratamiento previo presenten en su mayoría formas avanzadas de tuberculosis.

Reconocimiento al Dr. José Miguel Casanova del Departamento de Informática y Bioestadística del Instituto Nacional de Cardiología por su ayuda en el estudio estadístico de los datos presentados en este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Williams K: Introduction to part IV. Infectious diseases. En "Medical consequences of alcoholism". *Ann NY Acad Sci*, 252: 342, 1975.
- Lenzini L, Rottoli P y Rottoli L: The spectrum of human tuberculosis. *Clin Exp Immunol*, 27: 230, 1977.
- Bathnagar R, Malaviya S, Narayanan S, Rajgopalan P, Kumar R y Bharadwaj OP: Spectrum of immune response abnormalities in different clinical form of tuberculosis. *Am Rev Resp Dis*, 115: 207, 1977.
- Freedman SD y Kogsharn DL: Immunobiology of tuberculin hypersensitivity. *Chest*, 68: 470, 1975. Suplemento.
- Malaviya AN, Sehgal KL, Kumar R y Dingley HB: Factor of delayed hypersensitivity in pulmonary tuberculosis. *Amer Rev Resp Dis*, 112: 49, 1975.
- Bernal Ma A, Cueva J y Cicero R: La producción del factor inhibidor de la migración celular en pacientes tuberculosos según el tipo de lesión pulmonar. *Gacet Med Méx*, 114: 541, 1975.
- Escobar A: Conceptos actuales sobre la respuesta inmune en la tuberculosis. *Rev Invest Salud Pública (Méx)*, 35: 175, 1975.
- Al-Tawil NG y Thewaini AJ: Study of the immunological status of patients with pulmonary tuberculosis. *Scand J Immunol*, 8: 33, 1978.
- Cicero R, Bernal Ma A, Celis Ma E, De la Escosura G, Olivares A y Pacheco S: Estudio inmunológico en el tuberculoso resistente al tratamiento específico. *Rev Invest Clin (Méx)*, 31: 259, 1980.
- Daniel Th M: The immunology of tuberculosis. *Clin Chest Med*, 1 No. 2: 189, 1980.
- Mihals LA, Bull DM y Davidson CS: Cell mediated immunity to liver in patients with alcoholic hepatitis. *Lancet* 1: 951, 1975.
- Young GP, Van der Weyden MB, Rose IS y Dudley FJ: Lymphopenia and lymphocyte transformation in alcoholics. *Experientia*, 35: 268, 1978.
- Bernal Ma A, Salazar Mallén M, Rivas GC, Cerecedo V, Larraza A y Albores SJ: La respuesta inmune celular *in vivo* en el enfermo alcohólico crónico. *Gacet Med Méx*, 114: 125, 1978.
- Editorial. Tuberculosis and the alcoholic. *Lancet*, 3: 460, 1978.
- Johnson MC y Bowey: An analysis of patients with active tuberculosis who required admission to a medical intensive care unit. *Am Rev Resp Dis*, 1155: No. 4 11: 127, 1977.
- Young GP, Dudley FJ y Van der Weyden AM: Suppressive effect of alcoholic liver disease sera on lymphocyte transformation. *Gut*, 20: 833, 1979.
- Kawanishi H, Tavassoli H, McDermott RP y Sheagren JN: Impaired concanavalin A-inducible suppressor T-cell activity in active alcoholic liver disease. *Gastroint*, 80: 510, 1981.
- Popper H: Pathologic aspects of cirrhosis. *Am J Pathol*, 87: 228, 1977.
- Swenson WM y Morse RM: The use of a self administered alcoholism screening test (SAAST) in a medical center. *Mayo Clin Proc*, 50: 204, 1975.
- Catalona WJ, Taylor PT y Chretien PB: Quantitative dinitro-chlorobenzene contact sensitization in a normal population. *Clin Exp Immunol*, 12: 325, 1972.
- Soborg M: The leukocyte migration technic for *in vitro* detection of cellular hypersensitivity in man. En "in vitro methods of cell mediated immunity". Ed BR Blom y PR Glade. Academic Press, NY 1971, p 289-293.
- Kaplan E y Clark C: Improved rosetting assay for detection of human T lymphocytes. *J Immunol Methods*, 5: 131, 1974.
- Waithe WI y Hirshhorn K: Lymphocyte response to activators. En "Cellular Immunology". Ed DM Weir. Vol 2 cap 26 Blackwell Scientific, Pub Oxford, 1978.
- Mujkerjee CM: Reactivation of pulmonary tuberculosis in New South Wales. *Med J Aust*, 217: 33, 1978.
- Master K: Complications of tuberculosis in East Harlem NY City. *Am Rev Resp Dis*, 113: 411, 1976.
- Bailey WC, Sellers CA, Sutton PD, Sheeby TW y Maetz HM: Tuberculosis and alcoholism. *Chest*, 73: 183, 1978. Suplemento.
- Hudolin V: Tuberculosis and alcoholism. En "Medical Consequences of Alcoholism". *Ann NY Acad Sci*, 252: 342, 1975.
- Amezua Ma E, Bernal Ma A y Escobar GA, IV. Producción *in vitro* de LIF con dosis bajas de PPD. *Rev Inv Salud Pública (Méx)* 35: 197, 1975.
- Nikolov GD: Changes in cell mediated immune reactions dependent on the form and development of pulmonary tuberculosis. *Folia Med. (Plova IV-URSS)*, 30: 15, 1978.
- Cross FB, Long MV, Bahnner AS y Snider DE Jr: Rifampin isoniazid therapy of alcoholic and non alcoholic tuberculosis patients in a US Public Health Service Cooperative therapy trial. *Am Rev Resp Dis*, 122: 349, 1980.
- Bona G, Audibert F, Juy D y Chedid L: Cell suppression in PPD induced blast specific response of human peripheral blood lymphocytes. *Clin Exp Immunol*, 26: 258, 1976.
- Natera G y Orozco C: Opiniones sobre el consumo de alcohol en una comunidad semirural. *Sal Pub Méx*, 23: 473, 1981.
- Nikolaev IS, Zueva LA y Patsenker II: Outpatient treatment of persons with pulmonary tuberculosis abusing alcoholic beverages. *Probl Tuberc (URSS)*, 54: 54, 1976.
- Kiblawi SSO, Jay SJ, Stonehill RB, Norton J: Fever response on patients on therapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis*, 123: 20, 1981.
- Heineman HO: Alcohol and the lung. *Am J Med*, 63: 81, 1977.



1416

## FIBROSIS INTERSTICIAL DIFUSA Y CANCER PULMONAR

SELMAN M., FORTOUL T., BENÍTEZ A., DAUZÓN F. L., ZÚÑIGA G.,  
BARRIOS R. Y CHAPELA R.

### RESUMEN

*Varios estudios han sugerido que los pacientes con fibrosis intersticial difusa tienen mayor riesgo para desarrollar cáncer pulmonar que la población general, aunque los mecanismos no han sido esclarecidos. En este trabajo reportamos un caso que dos meses después de diagnosticarse fibrosis pulmonar, falleció en insuficiencia respiratoria grave; el estudio de autopsia demostró la presencia de un adenocarcinoma pulmonar con metástasis a ganglios subcarinales.*

### INTRODUCCIÓN

Varios autores han reportado un alto índice de cáncer pulmonar en pacientes con fibrosis intersticial difusa.<sup>1-4</sup>

Aunque inicialmente se sugirió que la asociación era fundamentalmente con el tipo histológico adenocarcinoma,<sup>5</sup> estudios posteriores, demostraron que no hay diferencia significativa en la distribución de tipos histológicos en relación a los cánceres pulmonares en sujetos sin fibrosis intersticial.<sup>6</sup>

Recientemente dos grupos diferentes<sup>7, 8</sup> publicaron la asociación entre fibrosis pulmonar familiar y cáncer.

Estos estudios sugieren que la presencia de factores genéticos puede contribuir en la predisposición al desarrollo simultáneo o diferido de ambas enfermedades.

En este trabajo reportamos un caso de fibrosis intersticial difusa diagnosticado morfológicamente con biopsia pulmonar a cielo abierto que falleció dos meses más tarde en insuficiencia respiratoria grave.

En el estudio postmortem se encontró una masa periférica en lóbulo inferior derecho que correspondió a un adenocarcinoma.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Masculino de 61 años, con hábitos de tabaquismo y alcoholismo intensos; sin antecedentes familiares o personales de importancia para su padecimiento actual.

Ingresa a nuestro Instituto por un cuadro de 18 meses de evolución, caracterizado por disnea de esfuerzo progresiva hasta hacerse de reposo, tos con expectoración mucosa, hiporexia, adinamia y baja moderada de peso.

Entre los datos positivos a la exploración física de ingreso se consigna en tórax la presencia de estertores crepitantes y subcrepitantes basales bilaterales; reforzamiento del segundo ruido pulmonar. En extremidades hipocratismo digital. La radiografía de tórax (Fig. 1) mostró imágenes reticulonodulares bilaterales con acor-

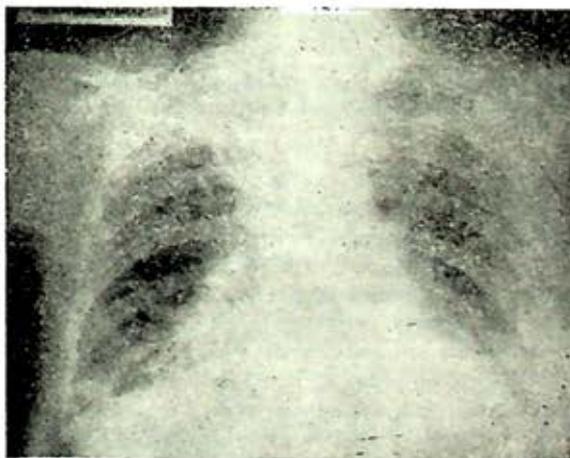


FIG. 1. La telerradiografía muestra un patrón reticulonodular bilateral y difuso, así como datos de hipertensión arterial pulmonar.

Solicitud de sobretiros: Dr. Moisés Selman Lama, Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Tlalpan 4502 C.P. 14080 México, D. F.

tamiento de los campos pulmonares y datos de hipertensión arterial pulmonar.

En las pruebas funcionales respiratorias se apreció un patrón restrictivo con disminución de volúmenes, capacidades y distensibilidad. Había obstrucción ligera de vías aéreas e hipoxemia moderada de reposo que se exacerbaba con el ejercicio.

Entre los exámenes de laboratorio destacó una ligera eritrocitosis, hipergammaglobulinemia a expensas de IgG y prueba de látex positiva.

Con la hipótesis diagnóstica de fibrosis pulmonar difusa de etiología por determinar se programó para biopsia pulmonar a cielo abierto realizándose el 15 de junio de 1983.

El estudio morfológico de tejido pulmonar mostró distorsión de la arquitectura por la presencia de infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear y depósito anormal de colágena (Fig. 2).

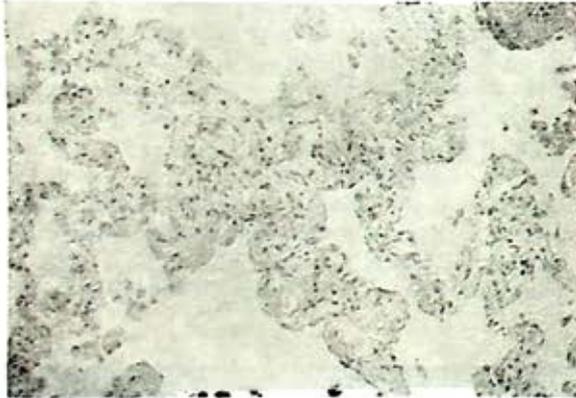


FIG. 2. Biopsia pulmonar a cielo abierto que muestra engrosamiento de los tabiques alveolares por células inflamatorias, predominando linfocitos y tejido conjuntivo. HE 200x.

El epitelio alveolar mostraba metaplasia cúbica y en la luz de los alveolos se observó la presencia de células gigantes multinucleadas y macrófagos.

Con el diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Difusa Idiopática en fase intermedia, se inició el tratamiento con d-penicilamina y corticoides a dosis habituales y fue dado de alta un mes después.

Reingresó en agosto de 1983 en insuficiencia cardio-respiratoria, falleciendo más tarde.

La necropsia mostró en ambos pulmones discreto engrosamiento pleural con algunas adherencias, y aspecto nodular. Al corte estas cavidades quísticas tenían un diámetro transversal entre 0.5 y 0.8 cm localizados tanto en ambos vértices como en los lóbulos inferiores, lo que daba una imagen general de "pulmón en panal de

abeja". En la mitad posterior del lóbulo inferior derecho entre las cavidades quísticas se encontró una masa redondeada con diámetro transversal de 4 cm no encapsulada de bordes irregulares, de consistencia blanda al corte con una superficie blanca homogénea. Se encontró también aumento de tamaño de ganglios subcarinales los cuales formaban una masa de bordes irregulares adheridos a la superficie mediastinal de pulmón derecho. Dichos ganglios al corte mostraban alteración de su arquitectura por la presencia de un tejido blanquecino de bordes irregulares y áreas de necrosis. Histológicamente la lesión nodular pulmonar y los ganglios subcarinales mostraron el mismo tipo de tejido que correspondía a un adenocarcinoma moderadamente diferenciado (Fig. 3). No se encontró ningún otro sitio de posible tumor primario en el estudio necrópsico completo.

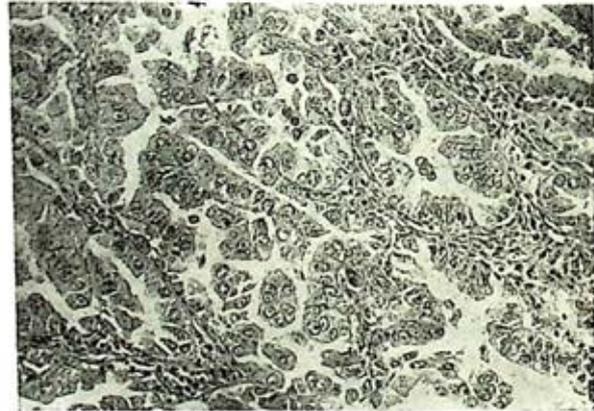


FIG. 3. Corte histológico de la pieza de autopsia en donde se observa el carácter maligno de la lesión, constituida por células de estirpe epitelial que formaban proyecciones papilares. Puede observarse el pleomorfismo nuclear y los nucleolos prominentes. HE 200x.

## DISCUSIÓN

Un estudio retrospectivo publicado recientemente por Turner-Warwick y cols.<sup>8</sup> que abarcó 205 pacientes con fibrosis pulmonar difusa observados en un periodo de 18 años corroboró claramente hallazgos previos en el sentido de que los pacientes portadores de esta entidad nosológica tienen un exceso de riesgo relativo para desarrollar cáncer pulmonar en cualquiera de sus tipos histológicos.

En los últimos años se ha desarrollado un creciente interés en la patología pulmonar intersticial en nuestro medio.<sup>9-16</sup>

A pesar de esto, la asociación entre ambas enfermedades ha sido extraordinariamente rara. Una posible

explicación podría estar dada por la baja frecuencia de necropsias en estos pacientes, ya que la mayoría de ellos fallecen fuera de las instituciones hospitalarias.

Independientemente de estos fenómenos locales, una pregunta apasionante para los interesados en las enfermedades fibrosantes del pulmón es: ¿Cuáles son los mecanismos íntimos que operan en esta asociación?

Nosotros pensamos que pueden influir los siguientes factores:

1) *Predisposición genética:* Hasta la fecha no existe ningún estudio de marcadores genéticos en pacientes con esta asociación. Los estudios del complejo mayor de histocompatibilidad en sujetos con fibrosis pulmonar o con cáncer han sido contradictorios y no parece que ambas enfermedades compartan la presencia de un mismo fenotipo facilitador o protector.<sup>17-20</sup>

Sin embargo, hay que destacar que existen varios reportes de fibrosis con cáncer pulmonar, por lo que creemos que es muy posible que exista una predisposición genética que deberá ser dilucidada en el futuro.

2) *Efecto inductor de la agresión fibrosante:* La lesión tisular y todo el complejo de modificaciones en las interacciones celulares y humorales que acompañan a la fibrosis, estimulan la capacidad proliferativa de las células epiteliales pulmonares. Esto es especialmente cierto con los neumocitos tipo II y algunas células del epitelio bronquiolar, las cuales se dividen originando la cuboidalización del epitelio alveolar, un fenómeno que se observa en casos de fibrosis intersticial pulmonar.<sup>21</sup> Esta reactividad celular depende de la fase del ciclo mitótico con sensibilidad máxima en las fases G1-G2. ¿Puede esta proliferación estar asociada con el desarrollo de neoplasias?

Experimentos realizados con uretano sugieren que sí: El uretano (etil carbamato), un conocido carcinógeno, induce en el ratón proliferación de neumocitos tipo II cuya población se dobla en cinco semanas y posteriormente aparecen los tumores.<sup>22</sup>

Estos resultados parecen indicar que la proliferación epitelial inducida por el agresor precede al desarrollo de la neoplasia, a similitud de lo que ocurre en el carcinoma epidermoide asociado a tabaquismo, en el que cambios metaplásicos preceden a la aparición del tumor.<sup>23</sup>

Sin embargo, la hiperplasia del epitelio bronquiolo-alveolar se relacionaría solamente con el carcinoma bronquiolo-alveolar y no con otros tipos histológicos. Esto abre la posibilidad de que también las células del epitelio bronquial sufran cambios similares a los mencionados es bronquiolo y alveolo, lo cual no se ha explorado hasta la actualidad en fibrosis pulmonar.

3) *Alteraciones en los mecanismos de defensa:* La fibrosis intersticial o difusa altera la mayor parte de

la estructura pulmonar. Esto necesariamente debe traer como consecuencia profundos cambios en los mecanismos celulares responsables de la actividad antineoplásica.

4) *Uso de medicamentos:* En el tratamiento de la fibrosis se usan corticoesteroides y drogas citotóxicas<sup>24-26</sup> que si bien, no parecen modificar de manera significativa la historia natural de la enfermedad, producen inmunosupresión en el huésped. Esta modificación en la respuesta inmune puede favorecer el desarrollo de la neoplasia como ya se ha reportado previamente.<sup>26</sup>

Es probable que el desarrollo de neoplasias secundaria a la fibrosis intersticial difusa se deba a la combinación simultánea o secuencial de los factores mencionados y otros aún no conocidos, lo que abre un nuevo campo en la investigación de esta enfermedad.

#### REFERENCIAS

1. Jones AW: Alveolar cell carcinoma in idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. *Br J Dis Chest*, 64: 78-84, 1970.
2. Fraire, AE, Greenberg SD: Carcinoma and diffuse interstitial fibrosis of lung. *Cancer*, 31: 1078-1086, 1973.
3. Fox B, Risdon RA: Carcinoma of the lung and diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *J Clin Pathol*, 21: 486-491, 1968.
4. Haddad R, Massaro D: Idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis (fibrosing alveolitis) atypical epithelial proliferation and lung cancer. *Am J Med*, 45: 211-219, 1968.
5. Spencer H: Pathology of the lung. Oxford; Pergamon Press, 1968.
6. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A: Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax*, 35: 496-499, 1980.
7. Beaumont F, Jansen HM, Elema ID, Ten Kate LP, Sluiter HJ: Simultaneous occurrence of pulmonary interstitial fibrosis and alveolar cell carcinoma in one family. *Thorax*, 36: 252-258, 1981.
8. Mc Donnell L, Sweeney EC, Jagoe WS, Fitzgerald MX: Familial pulmonary fibrosis and lung cancer. *Irish J Med Sci*, 151: 315-317, 1982.
9. Selman M, Chapela R, Montaña M, Soto H, Díaz de León L: Cambios en el contenido de colágena en diferentes enfermedades fibrosantes del pulmón. *Arch Inv Med (Mex)*, 13: 93-100, 1982.
10. Cano Valle F, Novelo RV, Fortoul van der Gers T, Hidalgo HK: Observación radiológica y clínica de las enfermedades intersticiales del pulmón. *Rev Med Hosp Gral*, 41: 381-387, 1978.
11. Cano Valle F, Fortoul TI, Hidalgo K, Larraza O: Neumonía Intersticial linfóide. *Rev Invest Clin (Mex)*, 35: 39-47, 1983.
12. Chapela R, Muzquiz G, Torres Calleja F, Tabora E, Selman M: Biopsia pulmonar a cielo abierto en el estudio de la fibrosis pulmonar difusa. *Neumol Cir Tórax (Mex)*, 42: 73-79, 1981.
13. Chapela R, Eguía J, Selman M, Rodríguez W, Sepúlveda J, Rébora F, Díaz ML: Estudio de albúmina, inmunoglobulinas y electrolitos en el lavado bronquial de pacientes con FPD y AAE. *Rev Invest Clin (INN)*, 31: 35-39, 1979.
14. Carbajal R, González R, Selman M: Cellular immunity against connective tissue in experimental lung fibrosis. *Lung*, 160: 131-140, 1982.
15. Hidalgo HK, Cano Valle F, Muñoz BB, González CR, Carrasca SC, Yáñez EIL: El estudio funcional en las enfermedades intersticiales del pulmón. *Rev Méd Hosp Gral*, 41: 388, 1978.

16. Gorocica FD, Yáñez EJ, Ponce de León HM: Determinación del gradiente alveolo-arterial de  $O_2$  y DLCO en pacientes con fibrosis intersticial y difusa. *Rev Neurol Cir Tórax (Méx)*, 33: 133, 1972.
17. Varpela E, Tiilikainen A, Varpela M, Tukiainen P: High prevalences of HLA-B15 and HLA-Dw6 in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Tissue Antigens*, 14: 68-71, 1979.
18. Libby DM, Gibofsky A, Fotino M, Waters SJ, Smith JP: Immunogenetic and clinical findings in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*, 127: 618-622, 1983.
19. Dellon AL, Rogentine G, Chretien P: Prolonged survival in bronchogenic carcinoma associated with HLA antigens A w 19 y HLA-B5. *J Nat Cancer Inst*, 54: 1283-1286, 1975.
20. Rogentine G, Dellon AL, Chretien P: Prolonged disease with survival in bronchogenic carcinoma associated with HLA-Aw19 y HLA-B5, at two year prospective study. *HLA y Disease*, Munksgaard-Williams and Wilkins 1977. p 243.
21. Crystal RG, Fulmer J, Roberts W et al: Idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Int Med*, 85: 769-788, 1976.
22. Kauffman SL: Autoradiographic study of type II cell hyperplasia in lungs of mice chronically exposed to urethane. *Cell Tissue*, 9: 489, 1976.
23. Auerbach O, Hammond EC, Kirman O, Garfinkel L, Stout AP: Histologic changes in bronchial tubes of cigarette-smoking dogs. *Cancer*, 20: 2055-2066, 1967.
24. Fortoul, Van Der Goot T, Cano Valle F: Esteroides en las enfermedades intersticiales del pulmón. *Rev Hosp Gral*, 41: 429-432, 1978.
25. Brown Ch, Turner-Warwick M: The treatment of cryptogenic fibrosing alveolitis with immunosuppressant drugs. *Q J Med*, 158: 289-302, 1971.
26. Penn, et al: Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplant Proc*, 1: 106, 1969.

1417

## CARACTERIZACION DE UN MODELO EXPERIMENTAL DE ALVEOLITIS ALERGICA EXTRINSECA

N. BARQUÍN, I. PÁRAMO, L. TERAN, R. BARRIOS, T. FORTOUL, M. SELMAN

### RESUMEN

*La alveolitis alérgica extrínseca (AAE) se origina por la inhalación de partículas orgánicas que provocan una reacción Inmunopatológica Dual (complejos inmunes e hipersensibilidad celular) en el parénquima pulmonar. En un 25% de los casos evoluciona hacia la fibrosis con destrucción progresiva de las unidades de intercambio gaseoso. En este reporte, se analiza un modelo de AAE inducido en ratas por la inhalación de antígeno aviario. Las lesiones morfológicas fueron heterogéneas y se caracterizaron por inflamación intersticial de tipo mononuclear con presencia de macrófagos de citoplasma espumoso en los espacios alveolares. Este incremento en la celularidad se correlacionó con un aumento de DNA. En la mitad de los animales hubo un aumento en la concentración pulmonar de colágena, lo que sugiere que la cuantificación de esta proteína puede ser un marcador precoz de la fibrosis. La respuesta inmune celular, evaluada por la incorporación de <sup>3</sup>H-timidina, demostró modificaciones en la actividad supresora (disminución del índice de estimulación frente a Concanavalina A), en la mayoría de las ratas agredidas. Este fenómeno se correlacionó con un menor grado de lesión y un no reconocimiento del antígeno específico in vitro, lo que sugiere que cambios en la actividad supresora pueden jugar un papel importante en los mecanismos de regulación de la respuesta inmune frente a este tipo de agresiones.*

### INTRODUCCIÓN

La AAE es una enfermedad pulmonar bilateral y difusa originada por la inhalación de partículas orgánicas, las que por su tamaño (generalmente menores de

5 micras), se depositan en bronquiolo respiratorio, alvéolo e intersticio.<sup>1-8</sup>

Aunque se han descrito numerosas fuentes de exposición, y diferentes agentes etiológicos, la similitud histopatológica pulmonar y clínica sugieren mecanismos patogénicos comunes.<sup>4-7</sup> En este sentido, diferentes estudios realizados en humanos y animales experimentales indican que las lesiones son producidas por una respuesta inmunopatológica dual, en la que participan la formación y depósito de complejos inmunes y fundamentalmente una respuesta del tipo de hipersensibilidad celular.<sup>9-10</sup>

Hasta hace algunos años, se consideraba que esta enfermedad era relativamente benigna, en el sentido de que evitando la exposición al antígeno y recibiendo un tratamiento con corticosteroides por un tiempo relativamente corto el enfermo curaba. Sin embargo, un estudio reciente realizado por nuestro grupo<sup>11</sup> demuestra que aproximadamente un 25% de los pacientes evoluciona progresivamente a la fibrosis pulmonar difusa, con destrucción del parénquima e insuficiencia respiratoria crónica.

En este reporte presentamos un modelo de AAE en ratas producido por la inhalación de antígeno aviario y se analizan algunos fenómenos relacionados con la respuesta inmune celular y la búsqueda de parámetros bioquímicos que puedan servir como un marcador precoz del desarrollo de la fibrosis.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Obtención del antígeno aviario (AgA).

Se obtuvo sangre de 200 palomas por punción cardíaca; el plasma fue separado de la manera habitual

Estudio apoyado por el Fondo de Estudios e Investigaciones Ricardo J. Zevada.  
Solicitud de sobretiros a: Dra. Nora Barquín, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Unidad de Investigación, Tlalpan 4502 C.P. 14080 México, D. F.

y congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su uso. El plasma contenía 30 mg/ml de proteínas (Método de Lowry<sup>12</sup>).

#### DISEÑO EXPERIMENTAL

Ratas wistar macho de 9 semanas de edad (200-250 grs de peso), fueron inyectadas por vía subcutánea con 10 mg/ml de AgA mezclado con igual volumen de adyuvante completo de Freund y una semana después con la misma dosis del antígeno pero con adyuvante incompleto de Freund. Siete días después de la última inmunización los animales fueron sometidos a la inhalación diaria de 20 ml de plasma a través de un micro-nebulizador ultrasónico (Bennett US-1) por 45 días. Al final del experimento, los animales fueron sacrificados previa anestesia con pentobarbital sódico. Se ligó el hilio pulmonar izquierdo y de este pulmón se tomaron 5 muestras diferentes para cuantificación de colágena y DNA. Posteriormente, el pulmón derecho fue lavado por vía vascular con PBS estéril y fijado por vía traqueal con formol al 10% amortiguado con buffer de fosfatos. El bazo fue extraído para el estudio de inmunidad celular.

#### CUANTIFICACIÓN DE DNA

Secciones de pulmón fueron deshidratadas a  $100^{\circ}\text{C}$  hasta la obtención de su peso seco y el DNA fue medido por el método de Burton.<sup>13</sup> Brevemente, alícuotas de 2 mg de tejido seco fueron hidrolizadas con ácido perclórico 1N por 20 minutos a  $70^{\circ}\text{C}$  para liberar la desoxirribosa, la cual se hizo reaccionar con el reactivo de difenilamina y acetaldehído incubando las muestras 17 horas a  $33^{\circ}\text{C}$ . El color desarrollado se leyó en un espectrofotómetro (Beckman Mod. 25), a 600 nm.

#### CUANTIFICACIÓN DE LA COLÁGENA

Diferentes fragmentos de cada pulmón fueron hidrolizados con HCl 6N, por 24 horas a  $110^{\circ}\text{C}$ . Esta hidrólisis libera el 100% de la hidroxiprolina tisular;<sup>14</sup> el hidrolizado fue filtrado y evaporado y el residuo fue resuspendido en agua destilada, tomándose 3 alícuotas por muestra para la medición del iminoácido usando el método descrito por Rojkind y González.<sup>15</sup> Este procedimiento es altamente específico para hidroxiprolina aun en la presencia de un exceso de 10,000 veces de otros aminoácidos.<sup>16</sup>

Los valores de hidroxiprolina fueron convertidos en su equivalente de colágena multiplicando por un factor de 7.42, considerando que este iminoácido constituye un 13-14% del total de residuos de la molécula proteica.<sup>17, 18</sup>

#### INCORPORACIÓN DE TIMIDINA EN LINFOCITOS DE BAZO

La captación de timidina marcada con  $^3\text{H}$  en linfocitos fue determinada en presencia del AgA y de Concanavalina A (Con A, mitógeno inespecífico). El ensayo se efectuó de acuerdo al método de Waite y Herchhoo<sup>19</sup> modificado para microcultivo. Los linfocitos de bazo previamente lavados con solución Hanks, se resuspendieron en medio de cultivo RPMI-1649 y se incubaron en cajas de cultivos Linbro a una concentración de  $1 \times 10^6$  células/0.1 ml/cultivo. El AgA se agregó en una dosis de 50 microgramos por cultivo (concentración óptima determinada en estudios previos en nuestro laboratorio) y la ConA a la dosis de 1 microgramo; todos los ensayos se realizaron por triplicado. Las células se incubaron a  $37^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera húmeda que contenía una mezcla de 95% de aire y 5% de  $\text{CO}_2$ . A las 72 horas se agregó a cada cultivo 1 micro Ci de  $^3\text{H}$ -timidina (actividad específica de 6.7 Ci/mM) y la incubación se continuó por 12 horas adicionales. Los linfocitos se cosecharon en una cosechadora Brandel y la radioactividad presente en los filtros se determinó con un contador de centelleo líquido Beckman LS 100 C. Los resultados se expresan como índice de estimulación (I.E.).

$$\text{donde I.E.} = \frac{\text{cpm de células estimuladas}}{\text{cpm de células no estimuladas}}$$

#### ESTUDIO MORFOLÓGICO

El tejido pulmonar previamente fijado se procesó con las técnicas convencionales para microscopía de luz. Secciones de 4 a 5 micras de espesor fueron teñidas con hematoxilina eosina y tricrómico de Masson.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Este estudio se realizó aplicando la *t* de Student. Un valor de *P* menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativa.

#### RESULTADOS

##### Estudio morfológico

Los animales agredidos con AgA, presentaron diferentes grados de lesión pulmonar que se caracterizaron por un aumento del tejido linfoide asociado a bronquios, inflamación intersticial de predominio mononuclear y en algunos animales por la presencia de macrófagos de citoplasma espumoso en los espacios alveolares (Fig. 1b). En algunas ratas se observó inflamación perivascular (Fig. 2), de las mismas características descritas, además de focos irregulares de eosinófilos.

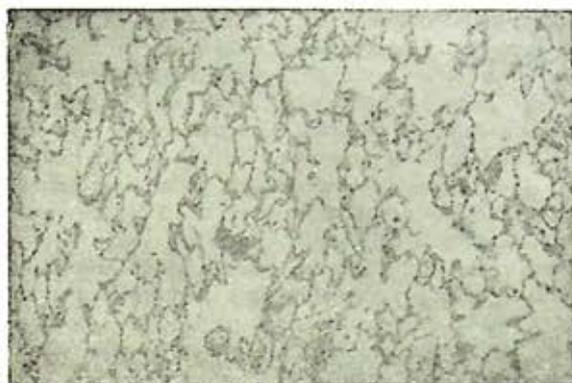


FIG. 1 a) Corte de pulmón de un animal control. No se aprecian alteraciones. Los espacios aéreos se encuentran libres. HE 40X.



FIG. 1 b). Lesión pulmonar constituida por un infiltrado inflamatorio de predominio intersticial. Existen numerosos linfocitos y algunos macrófagos de citoplasma vacuolado. HE 40X.



FIG. 2. Infiltrado linfocítico peribroncovascular. El denso infiltrado inflamatorio observado se dispone entre un bronquiolo y una arteria. HE 100X.

En un caso se pudo apreciar una célula gigante multinucleada (Fig. 3), pero no fue posible identificar granulomas.

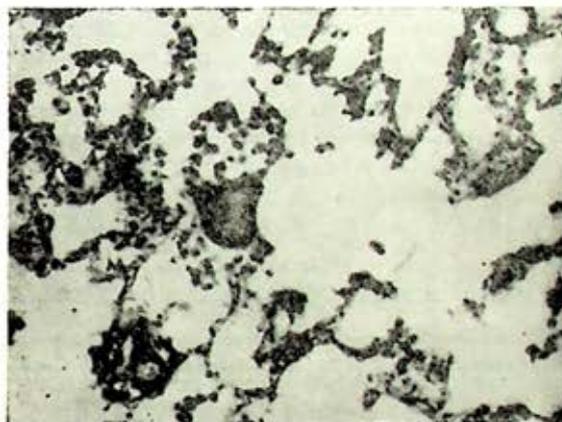


FIG. 3. Célula gigante multinucleada asociada a escasas células inflamatorias. HE 400X.

#### Concentración de DNA

Seis de las diez ratas que inhalaron AgA presentaron un incremento en la concentración de DNA con un promedio de  $37.5 \pm 4$  vs.  $24.6 \pm 2$  mg/g tejido seco del grupo control ( $P .0025$ ). Esta heterogeneidad encontrada en los valores de DNA (Tabla 1), se correlaciona con la diversidad de grado y extensión de la lesión inflamatoria observada en el estudio histológico.

#### Concentración de colágena

Cinco de las diez ratas experimentales mostraron un aumento en la concentración de colágena (Tabla 1), con un promedio de  $110.5 \pm 5$  vs.  $70.9 \pm 8.1$  mg/g de tejido seco del grupo control ( $P 0.005$ ). De manera interesante, ninguno de estos animales presentó lesiones patológicas compatibles con fibrosis.

TABLA I  
CONCENTRACION PULMONAR DE COLAGENA Y DNA

Grupo experimental	Colágena mg/g tejido seco	DNA mg/g tejido seco
Rata 1	85.5	26.7
Rata 2	81.9	22
Rata 3	110.4	38.5
Rata 4	73	22.2
Rata 5	71.2	26
Rata 6	86.3	32.5
Rata 7	102.6	35
Rata 8	115.0	40
Rata 9	108.6	44.2
Rata 10	115.9	35
Grupo control promedio de 10 ratas	$70.9 \pm 8.1$	$24.6 \pm 2.1$

*Incorporación de timidina marcada en linfocitos de bazo*

- a) Frente a AgA (Tabla 2). Cuatro de las seis ratas normales estudiadas, presentaron un I.E. superior a 1, siendo el promedio de las 6 de  $1.73 \pm 0.66$ , lo que sugiere que es posible que las proteínas avia-rias pueden tener por sí mismas un efecto de activador clonal. Dos de las 7 ratas patológicas estudiadas mostraron un I.E. mayor que los controles. En cambio, las 5 restantes no parecieron reconocer *in vitro* al AgA.

TABLA 2  
INDICE DE ESTIMULACION EN LINFOCITOS DE BAZO

Grupo experimental	Ag. Aviario	ConA
Rata 4	3.8	5.1
Rata 5	4.5	11.7
Rata 6	2	4.7
Rata 7	1.4	2.3
Rata 8	1	2.1
Rata 9	1	4.1
Rata 10	1.3	8
Grupo control Promedio de 6 ratas	$1.73 \pm 0.66$	$8.5 \pm 3$

- b) Frente a ConA (Tabla 2). El índice de estimulación de las ratas normales fue en promedio de  $8.5 \pm 3$ . Los linfocitos de las ratas agredidas tuvieron un I.E. promedio de  $5.4 \pm 3$ , esta diferencia no fue estadísticamente significativa (P 0.2). Cuando se compararon los animales patológicos que presentaban una respuesta positiva o negativa frente al AgA, se encontró que el I.E. con ConA era de  $8.4 \pm 4.6$  para el primer grupo y de  $4.2 \pm 2.3$  para el segundo. Finalmente se observó que las tres ratas que tenían un I.E. mayor frente a ConA presentaban las lesiones morfológicas más severas.

DISCUSIÓN

Las lesiones morfológicas observadas en este modelo presentan algunos rasgos característicos, aunque no patognomónico de la AEE que se presenta en humanos. Sin embargo, la ausencia de granulomas (aunque en un caso se observó una célula gigante multinucleada), nos hace pensar que es necesario aumentar el periodo de exposición y/o la dosis diaria para encontrar todas las alteraciones estructurales que se presentan en el hombre. Por otra parte, es interesante consignar que la heterogeneidad en la respuesta pulmonar en nuestros animales experimentales presenta cierto paralelismo a lo que ocurre en humanos.

La mitad de los animales agredidos con AgA presentó un incremento en la concentración pulmonar de colágena aun en ausencia de lesiones fibrosantes, en el estudio de microscopía de luz. Este hecho sugiere que la medición bioquímica de la colágena es un parámetro más sensible que la observación histológica para evaluar una posible fibrosis. Creemos que las biopsias pulmonares obtenidas de pacientes con AEE deberían ser sometidas, además del estudio estructural, a una cuantificación de esta proteína ya que el método es sencillo, bastante exacto y probablemente permitiría discernir entre aquellos sujetos con mayor posibilidad de desarrollar fibrosis y que requieren por lo tanto un seguimiento más estrecho y prolongado.

En relación a los hallazgos inmunológicos nos parece interesante el hecho de que las ratas controles mostraran un ligero incremento en el índice de estimulación frente a AgA; esto podría sugerir que el antígeno aviario por sí mismo puede funcionar como activador clonal, y de esta forma producir alteraciones alternas a la reacción inmune, y a su vez explicaría el porqué esta proteína heteróloga inhalada produce daño pulmonar cuando estamos constantemente inhalando y digiriendo diversas proteínas antigénicas (plantas, ácaros, proteínas de mamíferos, etc.), sin que esto produzca un efecto patológico del tipo de la AAE.

En relación con la ConA, se sabe que ésta estimula a la subpoblación de linfocitos T supresores, lo que implica que la obtención de diferentes I.E. representa cambios a la actividad supresora de la población estudiada. En este sentido destacan en nuestro estudio tres hechos:

1. La tendencia general de las ratas agredidas se orienta hacia una disminución en la estimulación con ConA.
2. Los animales en los que hubo un reconocimiento *in vitro* del antígeno aviario presentaron un índice de estimulación normal frente a ConA; en cambio 4 de los 5 animales en los que no hubo respuesta a este antígeno, el índice de estimulación frente al mitógeno inespecífico fue notablemente menor, lo que hemos interpretado como una modificación en la actividad supresora en estos animales.
3. Las tres ratas que presentaron mayor grado de lesión morfológica fueron las que tuvieron un índice de estimulación normal frente a ConA (Tabla 2). Esto sugiere que el incremento de la actividad supresora juega un papel importante en la regulación de la respuesta inmune en este tipo de agresión pulmonar. Con respecto a esto, recientemente Keller et al.<sup>20</sup> han demostrado que hay una diferencia crítica entre los sujetos sanos que están en contacto con antígeno aviario y los que se enferman, la cual consiste precisamente en la presencia o ausencia de un

aumento en la actividad supresora ante el estímulo antigénico. Este mismo fenómeno parece ser el encontrado en nuestro modelo, ya que la lesión estructural fue menor en aquellos animales en los que la supresión inducida aparentemente fue mayor.

REFERENCIAS

1. Fink JN: Hypersensitivity pneumonitis. In Immunologic and Infectious Reactions in the lung. CH Kirkpatrick, and HY Reynolds editors. Marcel Dekker, Inc. New York 229. 1976.
2. García-Procel E, Selman M: Alveolitis alérgica extrínseca. *Rev Neumol Cir Torax, Mex* 36 (2): 109, 1975.
3. Hargreave FE: Extrinsic allergic alveolitis. *Canadian Medical Association Journal* 108 (9): 1150, 1973.
4. Morgan WKC: Extrinsic allergic alveolitis. *Annals of allergy* 33 (3): 155, 1974.
5. Schatz M, Patterson R, Fink J: Immunopathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 60 (1): 27, 1977.
6. Roberts RC, Moore VL: Immunopathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis*, 116: 1075, 1977.
8. Girard JP, Wurstemberger B, Fernandes B: Analysis of cell-mediated hypersensitivity, immune complexes and monocyte-released factor(s) in allergic alveolitis and asymptomatic exposed subjects. *Clin allergy*, 8: 445, 1978.
9. Takeshi K, Salvaggio I, Lake W, Harris O: Experimental production of hypersensitivity pneumonitis with bagasse and thermophilic actinomycete antigen. *J Allergy Clin Immunol*, 50 (5): 276, 1972.
10. Bice D, Salvaggio I, Helfman E: Passive transfer of experimental hypersensitivity pneumonitis with lymphoid cells in the rabbit. *J Allergy Clin Immunol*, 58 (2): 250, 1976.
11. Selman M, Chapela R, Torres Calleja F, Barquin N, Teran L: Heterogeneidad en la historia natural de la alveolitis alérgica extrínseca. *Rev Neumol Cir Torax, Mex*, 43: 15, 1982.
12. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ: Protein determination. *Biol Chem*, 193: 265, 1951.
13. Burton K: Determination of DNA concentration with diphenylamine. *Methods In Enzimology* Vol XII Parte B Acad Press, Inc New-York, 163, 1968.
14. Pashley DH, Cloycomb CK, Summers GW: Liberation of hydroxyproline from gelatin by acid hydrolysis. *Anal Biochem*, 15: 154, 1966.
15. Rojkind M, González E: An Improved method for determining specific radioactivities of proline-14C collagen and non collagenous proteins. *Anal Biochem*, 57 (17): 1, 1971.
16. Prockop DJ, Udenfriend SA: Specific method for analysis of hydroxyproline in tissues and urine. *Anal Biochem*, 1: 228, 1960.
17. Neuman RE, Logan MA: The determination of hydroxyproline. *J Biol Chem*, 184: 299, 1950.
18. Gallop PM, Paz MA: Posttranslational protein modifications with special attention to collagen and elastin. *Physiol Rev*, 55: 718, 1975.
19. Waithe WI, Hirschorn K: Lymphocyte response to activators. In *Handbook of Experimental Immunology*. Vol 2 Cellular Immunology. Ed by DM Weir, pag 26, 1-26, 10, 1967.
20. Keller RH, Fink JN, Lyman S, Pedersen G: Immunoregulation in Hypersensitivity Pneumonitis. I. Differences in T-Cell and Macrophage suppressor activity in symptomatic and asymptomatic pigeon breeders. *J Clin Immunol* 2 (1): 46, 1982.



## HIDATIDOSIS PULMONAR AUTOCTONA

### *Presentación de un caso*

RUBÉN ARGÜERO\* y F. GERARDO RICO\*\*

#### RESUMEN

*Se presenta el onceavo caso de equinocosis pulmonar autóctona en la República Mexicana, y se enfatiza los hallazgos radiológicos y la dificultad en su diagnóstico.*

#### 1. INTRODUCCIÓN

1.1. La hidatidosis o equinocosis es una infección ciclozoonótica causada por las fases larvales de céstodos del género equinococcus; es frecuente en el hombre que habita en Argentina, Uruguay y Chile entre los países americanos; en México se conocen pocos casos en forma autóctona y otros más importados de España y del cercano Oriente.<sup>1, 2, 3</sup>

1.2. El objetivo del presente reporte es analizar un caso de equinocosis autóctona, haciendo énfasis en la dificultad diagnóstica y terapéutica.

#### 2. PRESENTACIÓN DE UN CASO

2.1. Femenino de 21 años de edad, procedente de zona urbana, no refirió convivencia con animales o salida al extranjero, asmática de años de evolución; su padecimiento de dos meses de evolución caracterizado por dolor e incapacidad funcional del miembro torácico izquierdo, enviándose a nuestra Unidad por presencia de masa tumoral en lóbulo superior izquierdo.

A su ingreso se encontró paciente en buen estado general, sin manifestaciones de insuficiencia respiratoria y/o falla hemodinámica en campos pulmonares con sibilancias espiratorias ocasionales, resto de exploración incluyendo la neurológica negativa.

2.2. Los exámenes de laboratorio efectuados tales como: BH, QS, EGO, Copro, TP, TPT y Plaquetas normales o negativos, los estudios de sensibilidad fueron positivos a cephalosporium-fusarium, queso, chile y contra antígeno del perro.

2.3. El electrocardiograma: crecimiento de aurícula derecha y ventrículo derecho por sobrecarga sistólica, el estudio radiológico y tomográfico demostraron una opacidad redondeada de bordes nítidos localizada en región intercleidohiliar interna izquierda.

2.4. Se efectuaron los diagnósticos de probable neurofibroma a descartar quiste dermoide, dada la problemática en el diagnóstico se decidió efectuar toracotomía el 19 de marzo de 1980, encontrándose una masa de 5 cm. localizada en el lóbulo superior izquierdo, el cual en el acto quirúrgico se rompió; el estudio de anatomía patológica reportó quiste hidatídico; el trans y postquirúrgico sin complicaciones siendo dada de alta asintomática. Ocho meses después se encuentra asintomática y asignológica y con estudio radiológico normal.

#### 3. DISCUSIÓN

3.1. De entre más de una docena de especies de equinococcus descritas en la literatura, solamente tres pueden considerarse de interés clínico.<sup>4-6</sup> El *E. Oligarthus* y *E. Multilocularis*, y *E. Granulosus*, esta última la más conocida.

3.2. El problema tiene mayor relevancia en Uruguay, donde se intervienen anualmente entre 500-600 casos de hidatidosis con una tasa de mortalidad del 6% (20 x 100,000), estos casos se elevan por encuestas radiológicas efectuadas desde 1948 con una prevalencia de 375 por 100,000 habitantes. En Argentina se

\* Dirección. Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Seris y Zaachila.

\* Subdirector Médico-Cirujano Cardiorácico, Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, I.M.S.S.

\*\* Jefe del Servicio de Neumología e Inhaloterapia, Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, I.M.S.S.

menciona una incidencia de 2 por 100,000 habitantes,<sup>4</sup> en México, la hidatidosis en general es muy rara, ya que con el presente, es el onceavo caso reportado en la literatura nacional en su forma autóctona, siendo el primero reportado por Flores Barroeta en su localización torácica.<sup>2</sup>

3.3. La hidatidosis humana en nuestro medio es rara, probablemente debido a que no contamos con abundancia de ganado ovino como existen en los países antes mencionados; uno de los vectores principales para transmitir la enfermedad es el perro, debido al consumo de las vísceras infectadas y contaminación indirecta al humano.

3.4. A pesar de que existen datos sugestivos que nos indican la probable etiología (contacto con perros, eosinofilia, imagen de opacidad con neumoperiquiste, el signo de camalote o la imagen de media luna), éstos son raros e incluso con presentaciones atípicas como el presente caso que sólo se observó una opacidad redondeada, sin eosinofilia y dolor en miembro torácico izquierdo probablemente por irritación nerviosa, de ahí la necesidad de efectuar toracotomía para diagnóstico etiológico.<sup>5, 6, 7</sup>

3.5. En cuanto a su diagnóstico se considera de mucha utilidad la intradermorreacción de Casoni, practicada con líquido hidatídico, la cual en nuestro paciente no pudo efectuarse por ruptura del mismo, existen otros estudios tal como la hemaglutinación indirecta y la inmunoelectroforesis.

3.6. El tratamiento que se planeaba inicialmente era exclusivamente quirúrgico con graves riesgos del paciente por la probabilidad de ruptura y shock anafiláctico, actualmente se utiliza el Mebendazol como nueva arma terapéutica, abriendo otro horizonte para todos aquellos pacientes infectados por este parásito.<sup>8, 9</sup>

#### AGRADECIMIENTO

A la Srta. Ma. Ruth Jiménez Samperio, por la dedicación, entusiasmo y paciencia en la transcripción de este trabajo.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Rausch RL, Taxonomic characters in the genus echinococcus. *Bull Who*, 39: 1, 1968.
2. Barroeta F, Biagi F y Sánchez de la Barquera R: Primer caso de hidatidosis pulmonar autóctono en México. *Neum Cir Tórax (Méx)*, 23: 279, 1963.
3. Matute A, Hamdam F, Konigsberg A, Ramos A, Sieres R, Gutiérrez J, y Biagi F: La Hidatidosis en el Hospital Español, Revisión de 20 casos. *Cirugía y Cirujanos*, 29: 125, 1961.
4. Schantz PM: Hidatidosis, magnitud del problema y perspectivas de control. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 187, 1972.
5. Biagi F de la Garza S. Hidatidosis subcutánea en la República Mexicana, *Rev Fa Med*, 5: 311, 1963.
6. Biagi F Parasitosis en Pediatría, Ed Med del Hospital Inf de Méx 1967, México.
7. Nourmand A: Hidatid cyst in children and youths. *Am Jor Trop Méd Hyg*, 25: 845, 1976.
8. Kern M, Dietrich K, J Volkmer: Chemoterpsy of echinococcus with mebendazole clinical observation of seven patient. *Trop Med Parasit*, 30: 65, 1979.
9. Gamble G, Martin S, Shantz M, Rausch L: Alveolar hydatid disease in Minnesota first Human cases acquired in the contiguous United States. *JAMA*, 241: 904, 1979.

1419

## CUERPOS FERRUGINOSOS EN PULMON DE PERRO\*

NURIA DE BUEN DE ARGÜERO,\*\* PATRICIA ALONSO DE RUIZ\*\*\* Y HÉCTOR  
OROZCO ESTEVES\*\*\*\*

### RESUMEN

Se estudiaron los lóbulos pulmonares de 70 perros, con la técnica de SMITH y NAYLOR, para cuerpos ferruginosos (asbestos) se dirigieron en clarosol y se filtraron con milipore; la observación al microscopio de las membranas, mostró una positividad elevada a cuerpos de asbesto. Los fragmentos de pulmón de los casos positivos, se procesaron con el método habitual de parafina tñiéndolos con H.E. y perles, el estudio microscópico de estos reveló engrosamiento pleural considerable casi en la totalidad de los casos. En este trabajo, los autores discuten los siguientes aspectos:

La importancia de los hallazgos como lesiones premalignas. Su correlación con patología humana. La asociación de asbestosis y mesotelioma pleural. Su importancia como factor contaminante ambiental. El interés de estos hallazgos para posteriores investigaciones.

### INTRODUCCIÓN

El grado de contaminación ambiental en los países en vías de desarrollo o los que cuentan con procedimientos tecnológicos avanzados, es muy alto y según la información bibliográfica prácticamente imposible de eliminar. El panorama actual es alarmante, existen un sin fin de agentes contaminantes, entre éstos el asbesto cuya producción mundial hace sólo 15 años era de 3,000,000 toneladas por año, cinco veces más que en 1940.<sup>26</sup>

Lo anterior representa un problema de salud pública como lo señalan Wright,<sup>28</sup> Smith Naylor,<sup>24</sup> Gross<sup>17</sup> y Langer,<sup>19</sup> quienes encontraron, en el 100% de los

sujetos de grandes ciudades cuerpos ferruginosos en pulmón. En nuestro medio, Molina<sup>20</sup> encontró un 76% de cuerpos de asbesto en una población cercana a industrias de asbesto y 40% en el grupo testigo que no estaba expuesto a la inhalación de asbesto.

Las características morfológicas de las fibras de asbesto en tejido pulmonar han sido ampliamente descritas por diferentes autores, Gross<sup>11, 14, 21</sup> denominó cuerpos ferruginosos a toda clase de filamentos del polvo de composición desconocida, los cuales después de ser inhalados a pulmón se cubren por un complejo de proteína férrica.<sup>4</sup>

Estas fibras de asbesto y sus diversos componentes químicos se fijan en el tejido pulmonar y se les ha mencionado como agentes cancerígenos.<sup>1, 3, 7, 8, 9, 23, 25, 29</sup>

El propósito del presente trabajo fue demostrar la presencia de cuerpos ferruginosos en pulmón de perros de la ciudad de México, poner de manifiesto objetivamente el alto grado de contaminación existente en las zonas urbanas, familiarizarse con la técnica especializada para la demostración de estas fibras, así como establecer la correlación de la presencia de cuerpos ferruginosos y lesiones pulmonares, esto último surgió como interés principal al analizar los resultados de un estudio que previamente realizamos en 43 perros ciudadanos.<sup>12</sup>

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se sacrificaron 70 perros de ambos sexos y de edades comprendidas entre 1 y 3 años, todos ellos procedentes del Centro Antirrábico de Culhuacán, D. F. Se recolectó un fragmento de tejido pulmonar de la parte basal

\* Departamento de Histología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM. Unidad de Patología. Hospital General, S.S.A. UNAM.

\*\* Jefe del Departamento de Histología Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM.

\*\*\* Subjefe de la Unidad de Patología, Jefe del Departamento de Citología, Hospital General, S.S.A. UNAM.

\*\*\*\* Tecnólogo Unidad de Patología, Hospital General, S.S.A. UNAM.

de cada uno de los 7 lóbulos del pulmón. Estos se fijaron en formol al 10% y posteriormente se procesaron con la técnica de Smith y Naylor. Esta técnica consiste en pesar 5 gr de parénquima pulmonar procurando que no contenga bronquios, bronquiolos, vasos sanguíneos de gran calibre o áreas de consolidación.

CUADRO 1  
CUERPOS FERRUGINOSOS EN PULMON DE PERRO  
(Resultados)

	Casos	Por ciento
Cuerpos ferruginosos		
1.1 Típicos	17	24.3
1.2 Atípicos	15	21.4
1.3 De ambos tipos	1	1.4
SUB TOTAL	33	47.1
Normales	37	52.8
TOTAL	70	100

Dicho parénquima se fracciona lo más posible y se sumerge en 200 ml. de blanqueador comercial (hipoclorito de sodio al 5.25%).

El tejido se digiere durante 24 a 72 h., al cabo de las cuales se obtiene un sedimento en el fondo del frasco, el cual se decanta con mucho cuidado. Posteriormente el sedimento se suspende en 20 ml. de cloroformo, procurando limpiar bien las paredes del frasco, enseguida se añade igual volumen de alcohol etílico al 50%. Una vez hecha esta mezcla se agita vigorosamente, a continuación se centrifuga a 600 u 800 r.p.m. durante 10 minutos, el sedimento se suspende en alcohol etílico de 95% y se filtra a través de un filtro milipórico de 25 mm. con un poro de 5 m. de diámetro.

Posteriormente el filtro se pasa por 3 alcoholes de 96° después por dos xiloles, luego se corta y se sumerge en resina sintética y por último se monta sobre un portaobjeto.

En 16 casos se procesaron fragmentos de tejido con el método habitual de parafina y se tiñeron con H.E. y tinción de Perls.

#### RESULTADOS

En los 70 casos estudiados, 33 presentaron cuerpos ferruginosos, lo que representa un 47%, de éstos, la mayoría fueron clasificados como típicos, de 17 casos 24.3% como atípicos, 15 casos 21.4% y sólo 1.4%, o sea, en un caso se encontraron tantos cuerpos ferruginosos típicos como atípicos.

El Cuadro 2 muestra el porcentaje de cuerpos ferruginosos encontrados en contraste con aquellos que fueron normales y así se tuvo un 47.1% de cuerpos ferruginosos, lo que representa con el 50% de los casos estudiados los normales se encontraron en un 52.8%.

CUADRO 2  
CUERPOS FERRUGINOSOS EN PULMON DE PERRO  
(Resultados)

	Casos	Por ciento
Cuerpos ferruginosos	33	47.1
Normales	37	52.8
TOTAL	70	100

La medida de los cuerpos ferruginosos observados tuvo una media de  $26.83 \pm 11.59 \mu$  midiendo el mayor  $50 \mu$  y el menor  $12 \mu$ .

#### DISCUSIÓN

Dentro de la literatura revisada no se encontró ningún trabajo de tipo epidemiológico en animales como el presente.

La mayor parte se refiere a estudios en animales de laboratorio a los que se les ha sometido a inhalación de contaminantes, en intervalos de 270 días con 50 horas de exposición al polvo y se exploran los daños causados. El material utilizado en el presente trabajo se obtuvo de pulmones de perros callejeros lo que representa un modelo análogo al hombre y puede ser de utilidad para análisis comparativos.

El alto porcentaje de positividad en los hallazgos coincide con lo referido en personas residentes en Nueva York, Cabo Africa, Pittsburgh entre otros, y paralelamente puede tener la misma importancia en relación a la patología neoplásica pleuropulmonar. Cabe mencionar que si bien es cierto no se hizo el cálculo total de cuerpos ferruginosos por gramo de material, parece ser que los niveles de contaminación en pulmón son moderados en estos perros.

Por otro lado, el promedio de vida de los animales de estudio no es prolongado, por lo que no es posible en este lote establecer correlación entre cantidad de material inhalado y lesión neoplásica. Sin embargo de los cortes histológicos de pulmón de estos casos se encontró engrosamiento de la pleura en 15 de los 16 casos examinados. Es necesario insistir en que el hallazgo de cuerpos ferruginosos aislados significa que los perros han inhalado el polvo de asbesto y la presencia de éste no necesariamente representa un estado patológico. En la población de obreros estudiados por Gross se encontraron cuerpos ferruginosos y la cantidad de éstos guardó relación con ocupación y grado de contaminación ambiental en su medio laboral y las consecuencias patológicas oscilaron desde neumoconiosis con mínimas alteraciones funcionales a grados avanzados de incapacidad y/o la presencia de lesiones tumorales a otras enfermedades relacionadas con asbestos.

En relación a los tipos de fibras más comúnmente descritos en individuos expuestos se encuentra el Amosite y el Crocidolite además de otros tipos de fibras.

Un punto de interés es el posible mecanismo por el cual la partícula de asbesto produce diversos tipos de lesión. Flowers lo describe en forma comprensible (ver cuadro Mecanismo de Asbesto).



El material motivo de análisis reveló que cerca de 50% cuerpos ferruginosos se clasificaron como cuerpos ferruginosos típicos (fotos 1 y 2), aquellos segmentos simétricos con terminaciones en clava de + o -3 M 5 M de diámetro y 20 M 50 M de largo cubiertas con una capa café amarillenta en el cuerpo se encuentra una fibra de asbesto no siempre demostrable de acuerdo a Bergers.

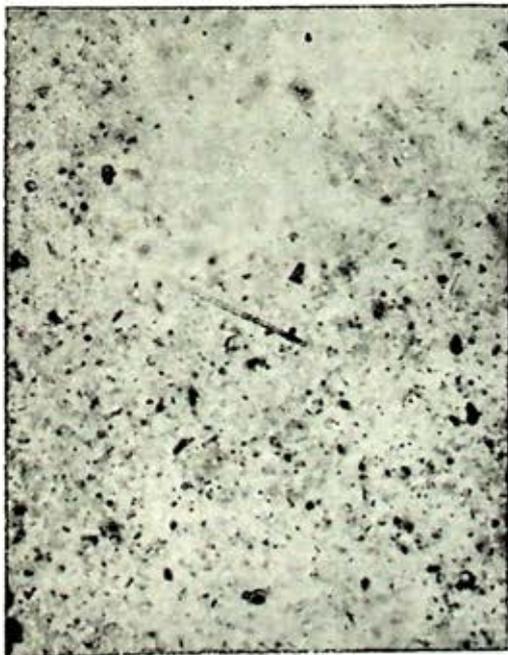


FIG. 1. Se observa un cuerpo ferruginoso típico con pequeñas segmentaciones a lo largo de un eje que corresponde a la fibra. 64X.



FIG. 2. Cuerpo ferruginoso típico con 400 X en el que se aprecia la clava y la segmentación en forma arrosariada.

Los descritos como atípicos (fotos 3 y 4) no cumplieron con las características morfológicas del grupo anterior aunque no podemos descartar que sea una forma de presentación diferente para el perro. Consideramos se deben de realizar estudios más especializados tales como microscopio electrónico y de barrido y otros, con el fin de determinar su verdadera identidad.

Como ocurre en los trabajos de investigación, no es infrecuente que se hagan modificaciones técnicas en forma no premeditada, en nuestro caso ocurrió, se modificó la técnica de montaje del filtro millipórico, pues mientras que la técnica de Smith y Naylor dice que el filtro se deje secar para después ponerlo sobre el portaobjeto, añadirle unas gotas de cloroformo luego de Xilol resina y su cubreobjeto. Nuestras muestras se montaron por el procedimiento empleado para técnicas de rutina. Afortunadamente los resultados parecen ser satisfactorios. Desde luego esta modificación debe ser motivo de posterior análisis y evaluación.

Un dato de interés es que a pesar de que el número de cortes estudiado desde el punto de vista histológico, fue reducido, en casi todos ellos se encontró lesión pleural. Con la tinción de Perls, no se pudo determinar la presencia de cuerpos ferruginosos, mientras que con la técnica de Smith y Naylor fue posible visualizarlos, por lo que consideramos una técnica recomendable cuando se pretende buscar cuerpos ferruginosos en tejido.

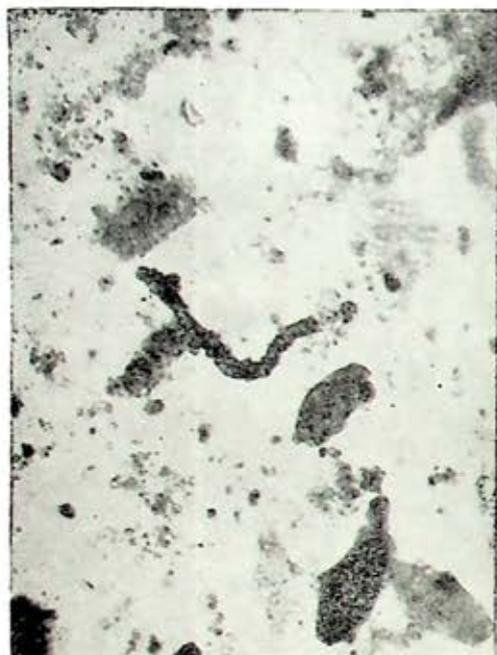


FIG. 3. Cuerpo ferruginoso atípico irregular con segmentaciones muy unidas, que le da un aspecto de acordeón, 160 X.



FIG. 4. Se observa otra forma atípica de cuerpo ferruginoso con uno de los extremos de apariencia más ancha donde parece existir una especie de clava y porción terminal delgada, 400 X.

BIBLIOGRAFIA

1. Argüero SR, Saavedra M y Rigail A: Tumores pleurales análisis de 19 casos. *Neumol Cir Tórax (Méx)*, 33: 255, 1972.
2. Arul JK y Holt FP: Crearence of asbestos bodies from the lung: a personal view. *Brit J Ind Med*, 37: 273, 1983.
3. Auerbach O, Conston SA, Garfinkel L, Parks RV, Kaslow DH y Hammond CE: Presence of Asbestos Bodies in Organs other than the Lung. *Chest*, 77: 2, 1980.
4. Botham KS y Holt FP: The Mechanism of formation of Asbestos Bodies. *J Path Bact*, 96: 443, 1968.
5. Botham KS y Holt FP: The development of Glass Fibre bodies in the lungs of guinea pigs. *J Path*, 103: 149, 1971.
6. Benjamin AS, Boeker BB Cuddlhy GR y Mc Clellan OK: Nasal Carcinomas in Beagles after inhalation of Relatively soluble forms of Beta-Emitting Radionuclides. *JNCL* 63: 133, 1979.
7. Cauna D, Totten SR y Gross P: Asbestos Bodies in Human Lungs at autopsy. *JAMA*, 192: 111, 1965.
8. Cicero SR, Portes B Y, Pére Tamayo R y Gil R: Mesotelioma Pleural consideraciones sobre cuatro casos. *Rev Mex Tuberc*, 16: 451, 1955.
9. Cicero R, Alonso P, Ramírez E, Chávez JI: Mesoteliomas Pleurales. *Gac Med Méx*, 106: 37, 1973.
10. Churg MA y Warnock LM: Abestos and Other Ferruginous Bodies. *Am Ass Path*, 102: 447, 1981.
11. Davis GMJ: Electron-Microscope Studies of Asbestos in man and Animals. *Ann NY Acad Sci*, 132: 8, 1965.
12. De Buen de Argüero N, Castillo AG: Citología bronquial en el perro. *Vet Méx*, 9: 169-181, 1978.
13. Flowers FS: Relationships between exposure to Asbestos, collagen formation, ferruginous bodies an Carcinoma. *Am Ind Hygiene Ars J Vol*, 7424-1974.
14. Gross P, Westrick LM, Schrenk HH y Mcnerney MJ: The effects of a Synthetic Ceramic Fiber Dust upon the Lungs of Rats. *Arch Ind Heal*, 13: 161, 1956.
15. Gross P, Westrick LM y Mcnerney MJ: Experimental Tuberculo pneumoconiosis. *Arch Ind Health*, 19: 320, 1959.
16. Gross P, Detreville PTR, Cralley JL y Davies GMJ: Pulmonary Ferruginous Bodies. *Arch Path*, 85: 539, 1968.
17. Gross P, Detreville, PTR y Haller NM: Pulmonary Ferruginous Bodies in City Duwellers. *Arch. En Heal*, 19: 186, 1969.
18. Gupta KP y Frost KJ: Cytologic Changes, Associated With Asbestos Exposure. *Seminars in Oncology*, 8: 283, 1981.
19. Langer MA, Selikoff JI y Sastre A: Chrysotile Asbestos in the Lungs of Persons in New York City. *Arch Environ Health*, 22: 348, 1971.
20. Luna MPP: Tesis Químico Bacteriolo y Parantólogo. IPN, 1981, México.
21. Rosen P, Melamed M y Savino A: The Ferruginous Body content of Lung Tissue. A Quantitative Study of Eighty-Six Patients. *Acta Cytolog*, 16: 207, 1972.
22. Roggli LV, Greenberg DS, Melarty WJ, Hurst AG, Hieger RL, Farley LM y Mabry CL: Comparison of Sputum and lung. Asbestos Body Counts in Former Asbestos Workers. *Am Rev Rep Dis*, 122: 941, 1980.
23. Selikoff JI, Churg J, Hammond CE: Relation Between exposure to asbestos and mesothelioma N. *Engl J Med*, 18: 560, 1965.
24. Smith JM y Naylor BA: Method for Extracting Ferruginous Bodies from sputum and Pulmonary Tissue. *AJCP*, 58: 250, 1972.
25. Selikoff JI, Hammond CE y Churg J: Asbestos Exposure Smoking and Neoplasia. *JAMA*, 204: 106, 1968.
26. Thomson GJ, Path CF y Graves MW: Asbestos as an Urban Air Contaminant. *Arch Path*, 81: 458, 1966.
27. Utidjian DM, Gross P, detreville PTR: Ferruginous Bodies in Human. *Lungs Arch Env Health*, 17: 327, 1968.
28. Wright WG: Asbestos and Health. *Am Rev Resp Dis*, 100: 167, 1969.
29. Weiss W: Cigarette Smoking, Asbestos and Pulmonary Fibrosis. *Am Rev Resp Dis*, 104: 223, 1971.

1420

## MORTALIDAD EN VENTILACION MECANICA PROLONGADA

*A propósito de 266 casos*

F. GERARDO RICO,\* RUBÉN ARGÜERO,\*\* HARUMI ANDO,\*\*\* ARTURO SÁNCHEZ,\*\*\*  
FAUSTINO OLIVARES,\*\*\* MIGUEL A. ESCALANTE,\*\*\* FERNANDO MOLINAR,\*\*\*\*  
Y ALICIA HERNÁNDEZ\*\*\*\*\*

### RESUMEN

*De 386 pacientes atendidos con ventilación mecánica (VM) en un periodo de cuatro meses, el 68.9% falleció a pesar del soporte ventilatorio. En la quinta década de la vida se presentó el mayor número de decesos. La asistencia fue proporcionada por insuficiencia respiratoria de origen pulmonar en el 44% y en el 35% por causa extra respiratoria. La mayor demanda se generó en el área neuroquirúrgica (44.3%) y por accidente vascular cerebral en el 23% de los pacientes. La mortalidad más importante ocurrió en las primeras 72 horas de la aplicación de la ventilación mecánica, se concluye que a pesar de la mortalidad es elevada y está en estrecha relación con el diagnóstico que genera su utilización, por lo que es necesario un tratamiento multidisciplinario en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, para abatir los índices de mortalidad.*

### 1. INTRODUCCIÓN

1.1. La historia del desarrollo de la ventilación mecánica está íntimamente relacionada con la reanimación cardiopulmonar, y las diversas investigaciones han estado encaminadas a la búsqueda de un ingenio mecánico que ofrezca un método de reanimación mejor y más constante que la respiración de boca a boca, hecho que ha sido cristalizado y en la actualidad es de enor-

me ayuda para la atención del paciente críticamente enfermo.

1.2. Fue Paracelso, en 1530, quien utilizó por primera vez en la historia y como medida reanimación, un fuelle conectado en la boca de una paciente. En 1763 Smellie insertaba en la tráquea, a través de la boca, un tubo flexible y aplicaba el concepto aún empírico de la presión positiva. Más tarde varios científicos, entre ellos: Hunter en 1775, Charles Kite en 1786, Goodner en 1933, Bennet en 1942 y Bird en 1956, dedicaron años de su vida para perfeccionar el Sistema de Ventilación Mecánica Prolongada.<sup>1</sup>

1.3 En la actualidad, no es posible concebir una unidad hospitalaria sin un sistema de soporte ventilatorio para el manejo y control de la insuficiencia respiratoria aguda, independientemente del factor desencadenante tal como: la emergencia neurológica, la secundaria a traumatismo múltiples, estados de choque, manejo del trans y del post-operatorio o secundarias a patología respiratoria per-se, como xifoesciosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada y el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto y/o del niño,<sup>2,3</sup> sin dejar de mencionar el motivo de todas las investigaciones: el paro cardio-respiratorio.

1.4 La utilización de la ventilación mecánica, manejada por personal experto, ha dado grandes frutos; pero aún así la mortalidad es grande. De ahí el obje-

\* Jefe del Departamento Clínico de Neumología e Inhaloterapia del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, I.M.S.S.

\*\* Cirujano Cardio-Torácico. Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, I.M.S.S.

\*\*\* Médico Neumólogo. Servicio de Neumología e Inhaloterapia del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, I.M.S.S.

\*\*\*\* Jefe del Departamento Clínico de Terapia Intensiva del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, I.M.S.S.

\*\*\*\*\* Coordinador Técnico del Área de Inhaloterapia del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, I.M.S.S.

tivo del presente reporte: el análisis de la mortalidad de los pacientes que por diversas causas son sometidos a ventilación mecánica prolongada en un hospital de tercer nivel de atención médica, en el cual se atiende a pacientes médico-quirúrgicos; asimismo, determinar en qué tiempo ocurre la mayor mortalidad después de la aplicación de la ventilación mecánica.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Se analizó un total de 386 pacientes, quienes por sus características ameritaron soporte respiratorio en un período de cuatro meses y en los que se estudió.

2.1.1 Sexo y grupo de edad.

2.1.2 Motivo de la asistencia respiratoria.

2.1.3 Mortalidad por días.

2.1.4 Cuadros nosológicos y servicio de procedencia.

2.1.2.1. *Motivo de la asistencia respiratoria:* Se clasificaron de acuerdo a tres parámetros: insuficiencia respiratoria de origen pulmonar (EPOC, TEP, Neumonía, etc.), insuficiencia respiratoria de origen extrapulmonar (SNC y SNP) y paro cardio-respiratorio.

2.1.3.1. *Mortalidad por día:* Al respecto se consideró desde el inicio de la aplicación de la VM hasta el momento del descenso.

2.1.4.1. *Cuadros nosológicos y servicio de procedencia:* Se tomó en cuenta el diagnóstico principal del Servicio y éstos se agruparon por entidades nosológicas compatibles, de tal manera que configuraron cuatro grupos: a) Neurológicos. b) Cirugía General, incluyendo Gastroenterología. c) Cardio-pulmonar (médico-quirúrgico). d) Misceláneos de origen médico.

2.2 Los resultados se analizaron aritméticamente y se obtuvo la desviación standard por la "t" de student.

## 3. RESULTADOS

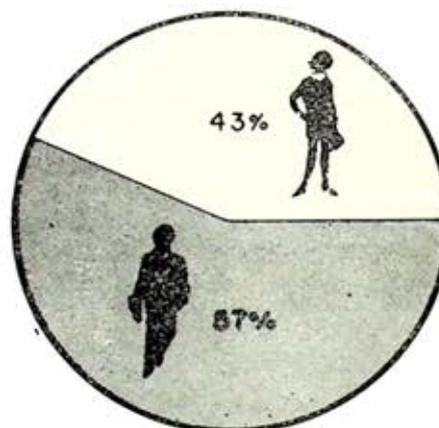
3.1 De los 386 pacientes que ingresaron durante el período de estudio, el 68.9% (266) fallecieron a pesar del procedimiento instituido.

3.2 *Sexo y edad:* La mortalidad en el sexo masculino fue del 57% (151) de los casos y del 43% (115) en el femenino, diferencias que con la media no alcanzaron significación estadística.

3.3 El 24% de los sujetos en estudio quedó comprendido entre los 51-60 años, seguido en orden de creciente por los grupos de 61-70 en el 21% (55), de 41-50 en el 18% (47), de 71-80 en el 11% (30) y de 21-30 en el 10% (26), diferencias que con la media en los primeros tres casos alcanzó significación estadística ( $P > 0.001$ ). Los grupos con menor porcentaje correspondieron en orden ascendente: de 11-20 años, 3% (8); más de 80, 4% (12); de 31-40, 9% (25) y de 21-30, el 10% (26).

### HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.LA RAZA

#### NEUMOLOGÍA E INHALOTERAPIA MORTALIDAD POR SEXO.

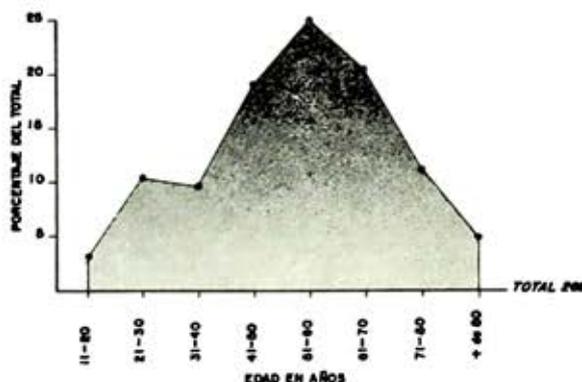


TOTAL 266

GRAFICA 1

### HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.LA RAZA

#### NEUMOLOGÍA E INHALOTERAPIA MORTALIDAD POR GRUPO DE EDAD.



GRAFICA 2

3.4 *Motivo de la asistencia:* La insuficiencia respiratoria de origen pulmonar como causa de la asistencia, se encontró en el 44% (117) de los casos, seguida por las de origen extrapulmonar en el 35% (93), y en el 21% (56) correspondió a paro cardio-respiratorio, diferencia que con la media alcanzó en el primer caso significación estadística ( $P > 0.001$ ).

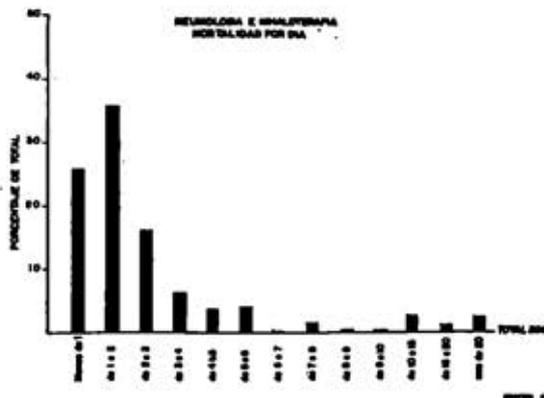
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
C.M. LA RAZA  
NEUMOLOGIA E INHALOTERAPIA  
MOTIVO DE LA ASISTENCIA



TOTAL 266

GRAFICA 3

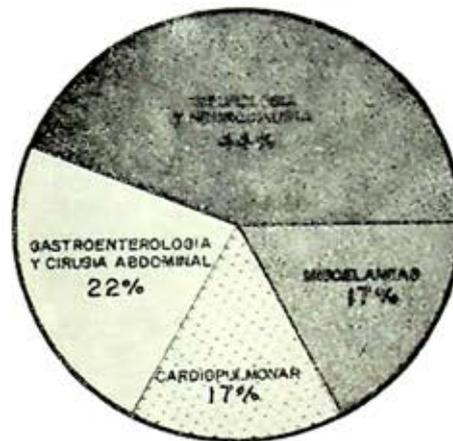
3.5 *Mortalidad por día:* El mayor número de descesos ocurrió en el período comprendido entre las primeras 24 y 48 horas en el 34.5% (92), seguido por el grupo de menos de 24 horas en el 25% (67) y por el período entre 48 y 72 horas en el 15.4% (41) y de 72 a 96 horas en el 7.8% (21); diferencias que con la media en los primeros tres casos, alcanzó significación estadística ( $P. > 0.001$ ).



3.6 *Cuadros nosológicos y servicio de envío:* El área con mayor demanda de ventilación mecánica correspondió a la neuroquirúrgica, con el 44.3% (118) del total de los pacientes, seguida de la gastroentero-

lógica con el 21.8% (59) y de la cardiopulmonar con el 16.9% (45), a los misceláneos correspondió el 16.9% (45). La diferencia, con la media en el primer caso, alcanzó significación estadística ( $P. > 0.001$ ).

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
C.M. LA RAZA  
NEUMOLOGIA E INHALOTERAPIA  
ESPECIALIDADES



TOTAL 266

GRAFICA

3.7 Dentro de los cuadros nosológicos, el accidente vascular cerebral (trombosis, infarto y hemorragia) se encontró como diagnóstico principal en el 23% (62), siguiendo en orden decreciente: postoperatorios en cirugía abdominal, en el 11.2% (31); postoperatorios de neurocirugía y estados de choque, en el 7% (18). La diferencia, con la media en los dos primeros casos, alcanzó significación estadística ( $P. > 0.001$ ).

4. DISCUSIÓN

4.1 La insuficiencia respiratoria aguda, como entidad clínica, es la principal causa de mortalidad a nivel hospitalario y el tratamiento de este cuadro deberá ser multidisciplinario, con enfoque congruente, en donde las Unidades de Cuidados Intensivos ocupen papel preponderante.

4.2 Antes del advenimiento de la ventilación mecánica, la mortalidad global era del 100%, cifra que ha tendido a disminuir gracias a la aplicación y manejo de la mencionada ventilación mecánica.

TABLA I  
CUADROS NOSOLOGICOS

	Número	% del total
<i>Neuroquirúrgicos</i>		
Accidente vascular cerebral	62	23
Hematoma subdural	10	4
Traumatismo craneoencefálico	8	4
Otros diagnósticos	20	7
Postoperatorios diversos	18	7
<b>Total:</b>	<b>118</b>	<b>44.3</b>
<i>Gastroenterología</i>		
Cirrosis y coma hepático	15	6
Pancreatitis	5	2
Trombosis mesentérica	2	1
Sangrado de tubo digestivo	5	2
Postoperatorios diversos	31	12
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>23.8</b>
<i>Cardiopulmonar</i>		
Infarto del miocardio	16	6
E.P.O.C.	9	3
Neumonía	5	2
Otros diagnósticos	11	4
Postoperatorios	4	1
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>16.9</b>
<i>Misceláneos</i>		
Insuficiencia renal crónica	6	2
Insuficiencia renal aguda	6	2
Estado de choque	20	7
Otros diagnósticos	13	6
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>16.9</b>
	<b>266</b>	<b>100.</b>

4.3 La mortalidad global en nuestra Unidad, a primera vista parecería muy elevada; pero debemos considerar la gravedad extrema de nuestros pacientes, las condiciones generales a su ingreso y la diversidad de cuadros nosológicos, motivo de la atención (de tal manera que hemos detectado áreas críticas donde se manejará en forma más estrecha a estos pacientes, tendiendo a disminuir la mortalidad, lo que será motivo de comunicación posterior).

4.4 En nuestro estudio la mayor mortalidad fue registrada en el área neuroquirúrgica, con el 44.3%. Al respecto resalta el estudio efectuado por Sichez y cols.,<sup>4,5</sup> en el manejo de las lesiones cerebrales, obteniendo una mortalidad global del 31.5%. cifra un poco baja en relación a la obtenida en nuestro estudio. Cabe mencionar que el motivo de la asistencia se debe generalmente a daño directo al centro respiratorio y/o alteraciones a nivel de la transmisión mio-neuronal, como fue mencionado por Petty y cols.<sup>8</sup> En cuanto a la originada por trauma o cirugía, puede deberse a anestésicos, sobredosis de narcóticos y/o grandes heridas quirúrgicas lo que lleva a hipoventilación, atelectasia y cortos circuitos. Existe un término denominado "Hig-out put", que se aplica a un tipo particular de

falla postoperatoria, en la cual las demandas altas metabólicas para el oxígeno, más sepsis y fiebre, incrementan la necesidad de éste y por ende, el gasto cardiaco y la ventilación. La presencia de incisión alta limita la efectividad de la respiración para la compensación de la excesiva demanda metabólica. Por lo tanto, si el tratamiento no es iniciado prontamente, las demandas metabólicas pueden sobrepasar la habilidad del parénquima pulmonar para generar oxígeno y en tales condiciones la muerte puede sobrevenir rápidamente.<sup>6,7</sup>

4.5 El 17% de la mortalidad obtenida en padecimientos respiratorios, está por debajo de las cifras internacionales, como las mencionadas por Cordero y cols.,<sup>8</sup> dando un porcentaje que varió del 86% en 1974 al 30% en 1978; la de Lyrene y cols., con una mortalidad del 60%<sup>9</sup> y la de Lindroth y cols.,<sup>10</sup> en recién nacidos; con un porcentaje del 47%. Al respecto, cabe mencionar que fue el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto y/o del niño el causante de la muerte. En contraposición la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en fase terminal<sup>11</sup> y el infarto del miocardio con daño ventricular severo, fueron las patologías observadas en nuestro estudio. De ahí que actualmente se esté trabajando para determinar la mortalidad por patología específica.

En relación al 17% de la mortalidad en pacientes con padecimientos considerados como misceláneos, la insuficiencia respiratoria fue secundaria a insuficiencia renal crónica y/o aguda, con daño sistémico múltiple, eventos que hemos considerado como final de su patología de base.

4.6 Un punto de vista importante que a nuestro juicio es digno de comentarse, es el hecho de que el 74.9% de los pacientes que fueron atendidos con soporte respiratorio falleció a las 72 horas posteriores a su aplicación, lo que sugiere que la asistencia fue tardía y/o que se encontraban en fase terminal y la medida fue considerada como "heroica". En base a lo anterior, deberá aplicarse un mecanismo científico más riguroso para la oportuna atención del paciente con insuficiencia respiratoria aguda y contar con personal altamente calificado para el tratamiento multidisciplinario del padecimiento, con objeto de disminuir la mortalidad.

## 5. CONCLUSIONES

1. La mortalidad en pacientes con ventilación mecánica, fue del 68.9 por ciento.
2. Predomina el sexo masculino, en la quinta década de la vida.
3. La causa de la asistencia en el 44%, fue por insuficiencia respiratoria de origen pulmonar.

4. El área con mayor demanda fue la neuroquirúrgica, en el 44.3 por ciento.

5. La elevada mortalidad está en estrecha relación con el diagnóstico que genera su utilización.

6. La mortalidad durante las primeras 72 horas, se presenta en el 74.9% de nuestros pacientes.

7. El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda de cualquier origen, deberá ser manejada en forma multidisciplinaria, con personal altamente calificado.

8. Es necesario que se amplíe la investigación al respecto, para abatir la mortalidad en ventilación mecánica y detectar oportunamente áreas críticas teniendo ocasión de ejercer un control más estricto.

#### AGRADECIMIENTO

A la Srita. Ma. Ruth Jiménez Samperio, por la dedicación, entusiasmo y paciencia en la transcripción de este trabajo.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Young Crocker. *Terapéutica Inhalatoria*. Salvat. Barcelona. 131, 1972.
2. Goris R.J., Gimbere. Van Nierkerk, Schoot FJ, Booyl H. Early Osteosynthesis and prophylactic. Mechanical ventilation in the multitrauma patient. *J trauma* 22, 11: 895, 1982.
3. Libby AM, Briscoe WA, Boyce B, Smith JP: Acute Respiratory Failure in Scoliosis or Kyphosis Prolonged survival treatment. *AMJ Med* 73 4: 532, 1983.
4. Bendixen H, Egbert LD, Whyte HJ, Laver MB, Pontoppidan H: Respiratory care, the CV Mosby Company Saint Louis, 168, 1965.
5. Sichez SP, Milon E, Clorgues F, Metzger J, Partuiset B: Treatment of severe head injuries by external ventricular drainage and barbiturate. Therapy Mortality and Morbidity in 57 cases. *Neurochirurgie* 27, 4: 205, 1981.
6. Thomas L Petty: Intensive and Rehabilitative Respiratory Care, 2o. edition, Lea-Febiger, Philadelphia 158, 1974.
7. Donal Fegan: Fundamentals of Respiratory Therapy the CV Mosby Company. 2o edition, 413, 1973.
8. Vázquez Cordero G, Jaquetots de Mirna R: Neonatal mechanical ventilation. Experience in 259 cases. *An Esp Pediatr* 14, 5: 295, 1981.
9. Lyrene RK, Troug WE: Adult Respiratory Distress in a Pediatric Intensive Care Unit: predisposing Conditions clinical course and out come. *Pediatric* 67, 6: 790, 1981.
10. Lindroth M, Svenningren NW, Ahlstrom H, Jonson B: Evaluation of mechanical ventilation in newborns infant. I thechiques and survival rates. *Acta Pediatr Scand* 69, 2: 143, 1980.
11. Mantz M, Chirstmannnd, Tempe JD, Jaeger A, Berger J, Charbonneaus J, Wetzenblum E: Acute respiratory insufficiency in chronic bronco pneumopathies. Prognostic factors a propos of 304 cases. *Ann anesthiol*, 21, 3: 228, 1980.



## A LOS AUTORES

NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DEL TÓRAX tendrá mucho gusto en publicar los trabajos científicos relacionados con la especialidad, o de interés general, de todos los médicos que lo soliciten, siempre y cuando sean originales, de publicación exclusiva y que tengan suficiente interés, valor y actualidad científicos.

Con el objeto de facilitar y acelerar la publicación de los trabajos nos permitimos hacer las siguientes sugerencias:

- a) Preferentemente la extensión máxima será de 20 cuartillas (hojas tamaño carta), escritas a máquina, a doble espacio y por un lado, en tinta negra y márgenes en ambos lados de las hojas.
- b) Se suplica enviar precisamente el original en papel grueso y no copias en papel delgado.
- c) Indicar al pie de la primera página el nombre de la institución en que se desarrolló el trabajo, el principal cargo o posición del autor o autores (docente, hospitalario, etcétera). Adjuntar la dirección y números telefónicos del autor principal.
- d) Es conveniente que el trabajo incluya los siguientes capítulos: Introducción o Antecedentes, Material y Métodos, Resultados, Comentarios, Resumen y Referencias Bibliográficas.
- e) Conviene que las ilustraciones sean de buena calidad y muy claras, de tamaño postal (9 × 12 cm). Los esquemas serán lo suficientemente grandes (tamaño carta) con sus leyendas en tipo grande. Todas las ilustraciones traerán su correspondiente pie explicativo y se indicará claramente el lugar preciso en que se desea sean intercaladas.
- f) Incluir un resumen del trabajo, de 15 a 20 líneas aproximadamente, que describa todos los puntos importantes del artículo. Proporcionará una dieta completa de los resultados y conclusiones. Si es posible, se adjuntará una traducción del resumen al inglés.
- g) Las referencias bibliográficas se numerarán según el orden en que se mencionan en el texto y se apegarán a las normas internacionales:

En cada cita primero se registrará el apellido del autor (coma), seguido de inicial del nombre. No escribir nombres completos. En el caso de varios autores se incluirán los nombres de todos ellos, evitando las fórmulas de "y cols." o "et al.". En primer término aparecerá el apellido e inicial del nombre del autor principal y a continuación (separados por punto y coma) las de los otros autores en orden según el grado de participación en el trabajo. En caso de más de un apellido, se anotará primero el apellido paterno, después sólo la inicial del otro u otros apellidos, después viene coma, y finalmente, las iniciales del nombre o nombres. Ej.: En el caso de un trabajo escrito por los doctores: Jaime Fernández Ruiz,

Ernesto García Castellanos y Agustín Pérez Herrera, la parte correspondiente de la referencia se anotará así:

Fernández R., J.; García C., E. y Pérez H., A.: No se escribirá todo el apellido con mayúsculas.

A continuación se anotará el nombre o título del artículo citado. Se puede usar mayúscula inicial en cada una de las palabras que forman el título, excepto en los artículos y preposiciones. Ej.: El Uso de Anabólicos en el Tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar. No usar comillas.

Después se anotará el nombre de la revista o publicación, usando la abreviatura adoptada por la publicación mencionada. Ej.: *Neumol. Cir. Tórax*. Este nombre irá subrayado, para indicar que la impresión será en tipo cursivo. A continuación se anotará el país de procedencia de la revista (entre paréntesis), cuando no aparecen en el nombre mismo. Ej.: *Neumol. Cir. Tórax* (México).

Luego viene el número correspondiente al *Volumen*, o en su defecto, al *Número*, subrayado y seguido de dos puntos. Omitir las palabras: Volumen, Vol., Número, No., Tomo, etc. Después se anota el número de la página en que comienza el artículo, después guión y en seguida el número de la página en que termina el artículo. No es necesario anotar el mes. Algunos autores acostumbran citar la fecha completa en caso de publicaciones semanales o quincenales. Sigue el año de publicación. No usar números romanos. Todos los elementos que integran la referencia irán anotados a continuación uno del otro, sin punto y aparte.

Ejemplo completo:

Fernández, R., J.; García C., E. y Pérez H., A.: El Uso de Anabólicos en el Tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar. *Neumol. Cir. Tórax* (México) 25: 190-199, 1964.

Cuando se trate de referencias a libros, se anotará de los autores en la misma forma que para revistas. Después viene el título del libro con mayúsculas iniciales y subrayado. A continuación se anota la edición del libro (1a., 2a., etc.). Después se consigna el lugar de la edición; nombre de la empresa editorial; año; volumen y página. Ejemplo completo:

Pérez S., C. y Sánchez P., J.: *Tratado de Enfermedades Cardiovasculares*. 2a. Ed., México, D. F., Editora Latina, 1962, vol. 1, pág. 486.

Cuando se haga referencia a un libro en que cada capítulo vaya firmado por su autor, deberá figurar en primer término el nombre de éste y no el de los autores generales del libro; el nombre de los últimos aparecerá como identificación. Ej.:

Lloir, J. F.: *Hypertension*. Ed.: D. E. Green y W. E. Knos: *Research in Medical Science* 1a. Ed. New York, The Macmillan Co., 1950, pág. 407.

h) No se espere la devolución de originales aunque no se publiquen.

# Berotec\* aerosol

- triple protección  
contra el  
broncoespasmo
- intenso efecto  
broncodilatador
- facilita el transporte  
mucociliar

**Fórmula:**

Berotec® aerosol dosificador: Cada 100 g contienen: Bromhidrato de 1-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-[[1-(4-hidroxi-bencil)-etil]-amino]-etanol, (bromhidrato de fenoterol), 0.4 g.

Indicaciones: Bronquitis aguda y crónica.

Bronquitis esmaliforme. Bronquitis enfisematosa.

Asma bronquial, y en general en todos los

procesos broncopulmonares con componente

espástico. Contraindicaciones: Tirotoxicosis.

Estenosis subaórtica, Arritmias cardíacas con

Taquicardia persistente, Infarto del miocardio

reciente. El empleo de este medicamento

durante el embarazo queda bajo

responsabilidad del médico. Reacciones

secundarias: En caso de sobredosificación o

de hipersensibilidad a los simpáticomiméticos,

se pueden presentar fugazmente y en forma

reversible: palpitaciones, nerviosismo, caídas,

tremor y vértigo. Por lo general estos efectos

se evitan reduciendo la dosis o aumentando

los intervalos entre la administración del

preparado. Posología: Berotec® aerosol

dosificador: Como Terapia de sostén 1 ó 2

nebulizaciones c/6 hrs. En las crisis de

broncoespasmo: 1-2 nebulizaciones en el

momento. Presentación: Berotec® aerosol

dosificador: Envase dosificador con adaptador

bucal con 15 g. de suspensión = 300 dosis

asistidas. Precauciones: No se queme o perforo

el envase, ni se exponga al calor. No se

aplique cerca de los ojos. No se deje

al alcance de los niños.

**\*Marcas registradas**

Reg. No. 82068, S.S.A. I. Méd. JHE-3281/J

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos

**Bibliografía:**

1.- C. Benjamin; Med. Proc. 18:35-40, 1972.

2.- Fugner; Experientia 28 708-710, 1973.

3.- J. Irevani; Int. J. Clin. Pharmacol. 4, 1972.

4.- Minette A; Int. Clin. Pharmacol. Ther.

Toxicol; Suppl. 4: 120, 1972.

5.- Riedel-Dibbern, E.; Int. Clin.

Pharmacol., Suppl. 4:129-133, 1972.

6.- Schultze - Werninghaus G et al; Therapie

Woche 25: 5727, 1975.



**Boehringer  
Ingelheim\***

## XXIII REUNION NACIONAL DE NEUMONIA Y CIRUGIA DE TORAX

Del 12 al 14 de julio  
de 1984

Guanajuato, Gto.

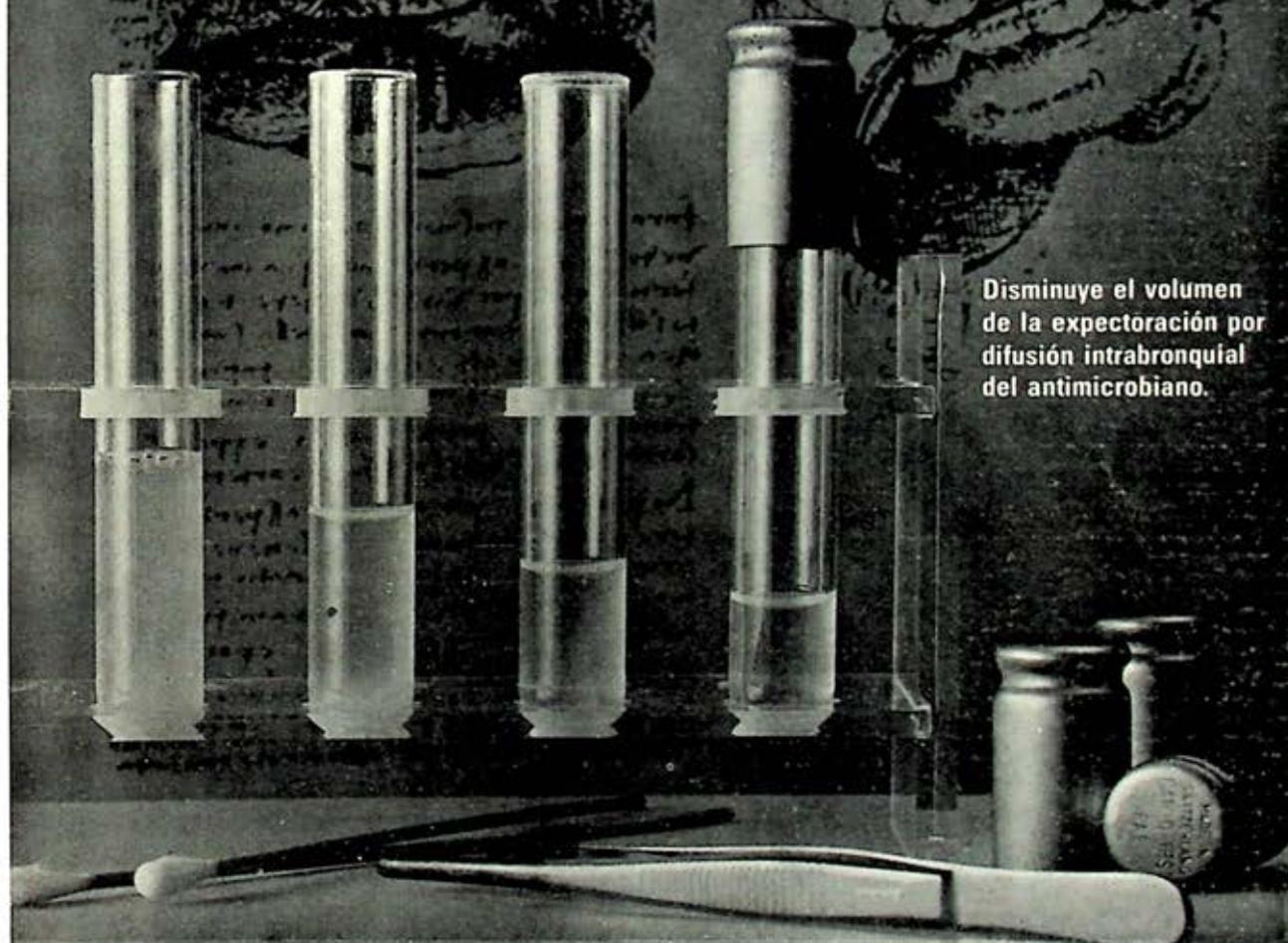
Informes e inscripciones:

SOCIEDAD MEXICANA  
DE NEUMOLOGIA Y  
CIRUGIA DE TORAX

# «Bactrim' F\*»

“Potencia por potenciación”

En: Bronquitis agudas o crónicas, incluyendo pulmonías sintomáticas, fue muy importante subjetiva y objetivamente el tratamiento con co-trimoxazol, disminuyendo el volumen de la expectoración y la tos de modo notable.



Disminuye el volumen de la expectoración por difusión intrabronquial del antimicrobiano.

## Práctico y fácil de dosificar

\* Principios activos de Bactrim Roche

Adultos y jóvenes mayores de 12 años	a. m.	p. m.
Niños de 6 a 11 años	a. m.	p. m.

### Indicaciones:

Infecciones de vías respiratorias inferiores: bronquitis, bronquiolitis bronquiectasias y pulmonía

### Presentaciones y Muestra:

Frasco con 10 comprimidos. Cada comprimido contiene 160 mg de Trimetoprim y 800 mg de Sulfametoxazol

### Contraindicaciones:

En las afecciones graves del parénquima hepático, disfunción sanguínea y en insuficiencia renal grave, cuando no se puede determinar regularmente la concentración plasmática. No deberá administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las sulfamidas o al trimetoprim.

### Precauciones:

No se administrará durante el embarazo, tampoco en los prematuros y lactantes menores de 3 meses de edad.

### Reacciones secundarias:

Seguendo la posología recomendada "BACTRIM" es bien tolerado. Sin embargo, como todas las sulfamidas pueden presentarse náuseas, vómitos, exantemas y síndrome de Stevens Johnson.

### Bibliografía:

Dr. Donato G. Alarcón, Dr. César Becerra. Hospital de Enfermedades Pulmonares de Huipulco, D.F. Farmacología, Págs. 5-7 1971. Las infecciones respiratorias exigen una terapia antituberculosa energética.



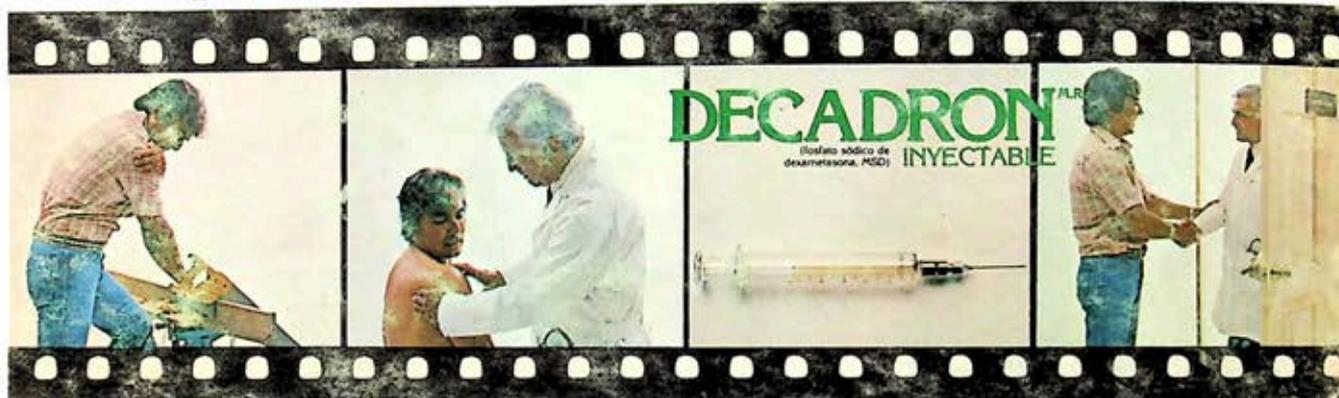
PRODUCTOS ROCHE, S.A. DE C.V.  
Av. de la Universidad 902 03310 México, D.F.

\*Marca Reg. Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. Reg. No. 0145M79 S.S.A. IGE-8985/J

XA-223/82

**Su paciente  
con afección  
periarticular**

**Merece una  
acción radical  
y benéfica**



***Efecto rápido***

La respuesta a su administración intramuscular aparece casi tan rápidamente como después de la inyección intravenosa.

***Mayor eficacia  
antiinflamatoria***

25 veces más potente que la hidrocortisona  
5 veces más potente que la metilprednisolona

***Pronta disminución de la  
inflamación***

***Rápido alivio del dolor***

***Facilita a los pacientes  
reanudar sus actividades***

**DECADRON™**  
INYECTABLE

**PRESENTACION:** Frasco ampula con 2 ml. Cada ml. contiene fosfato sódico de dexametasona equivalente a 4 mg de fosfato de dexametasona. Excipiente c. b. p. 1 ml.

**REACCIONES SECUNDARIAS:** Como todos los corticosteroides, puede producir alteraciones hidroelectrolíticas, hipertensión arterial, osteoporosis y úlcera péptica.

**CONTRAINDICACIONES:** Al igual que todos los corticosteroides está contraindicado en pacientes con estados convulsivos, psicosis aguda grave, úlcera péptica activa, diabetes mellitus e hipertensión maligna, micosis sistémicas e hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Mayor información a solicitud del médico.

**LITERATURA EXCLUSIVA  
PARA MEDICOS**

Reg. No. 53057, S.S.A.  
DCD-1-84-M-414-J  
I. Méd. KCE12379



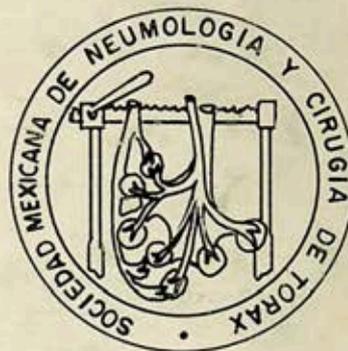
**MSD**  
MERCK  
SHARP &  
DOHME  
MEXICO

Vol. 45  
Ene. Mar.  
Número 1  
1984



00043

# NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX



Organo oficial de la  
Sociedad Mexicana  
de Neumología y  
Cirugía de Tórax

**INER**  
BIBLIOTECA  
DR. HORACIO RUBIO PALACIOS

# ESTIMULA LA PRODUCCION DEL SURFACTANTE

## ACTUA MULTIFACTORIALMENTE

YA QUE CUENTA CON:



acción expectorante



acción mucolítica



incrementa la frecuencia  
vibratoria  
del epitelio ciliar



coadyuva a la concentración  
del antibiótico de elección  
en el tejido broncopulmonar

ADMINISTRACION Y DOSIS: Mucosolvan<sup>®</sup> Solución.

ADULTOS:

Los dos o tres primeros días del  
tratamiento, 2 cucharaditas de las de té (10 ml)  
tres veces por día, luego 1 cucharadita de las de  
té (5 ml), tres veces por día.

NIÑOS HASTA 2 AÑOS:

1/2 cucharadita de  
las de té (2,5 ml), tres veces por día.

NIÑOS DE 2 A 5 AÑOS:

1/2 cucharadita de  
las de té (2,5 ml), tres veces por día.

NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS:

1 cucharadita de las de té  
(5 ml), dos a tres veces por día.

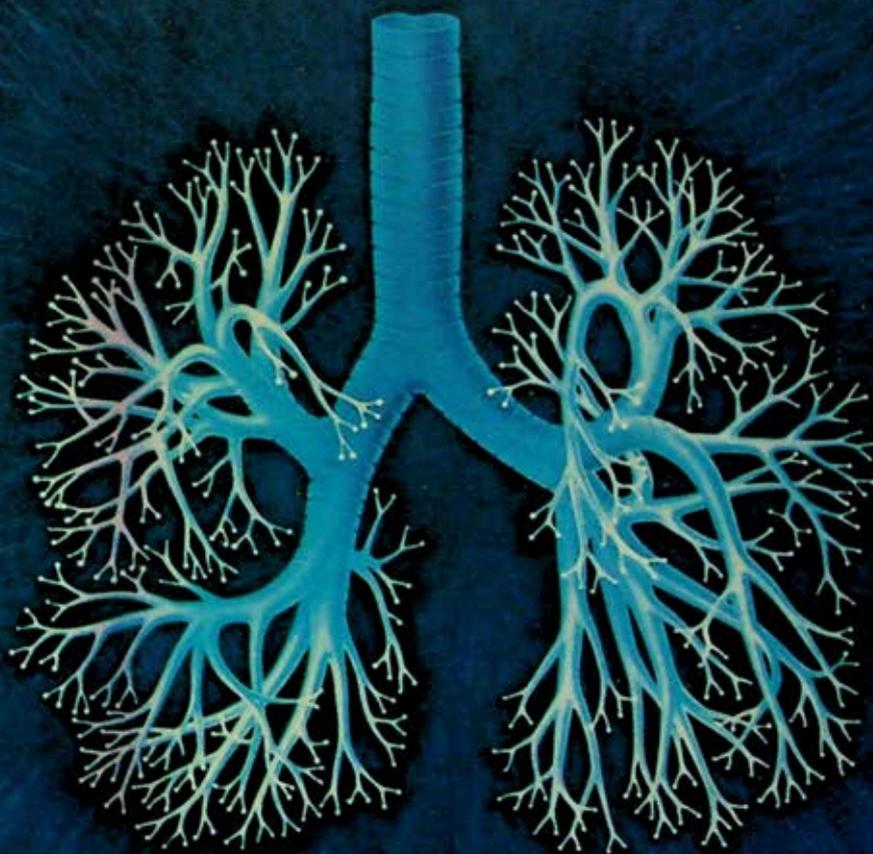
Al comienzo del tratamiento puede duplicarse la dosis mencionada.



NUEVO

# Mucosolvan<sup>®</sup>

nueva monosubstancia de investigación



un avance  
en el tratamiento  
de las afecciones broncopulmonares:

**bronquitis agudas, bronquitis crónicas,  
bronquitis asmátiformes, asma bronquial, etc.**

# NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX

(NEUMOL CIR TORAX, MEX)

Organo oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax,  
anteriormente Revista Mexicana de Tuberculosis y Enfermedades del Aparato  
Respiratorio, Fundada en 1939

---

*Dr. Emilio García Procel*  
EDITOR

*Dr. Gerardo Rico Méndez*  
EDITOR ASOCIADO

CONSEJO EDITORIAL

*Dr. Fernando Cano Valle*

*Dr. Angel Gardida Chavarria*

*Dra. Ma. Luisa Díaz Gómez*

*Dr. Javier Castillo Nava*

---

PUBLICACION TRIMESTRAL

Dirección: Oaxaca 23, México, D. F. Z.P. 7, Tel.: 514-91-27

SUSCRIPCIONES

En México: \$ 500.00

En el extranjero: 40.00 dólares

---

## SOCIEDAD MEXICANA DE NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX

MESA DIRECTIVA 1983-1984

*Dra. Ma. Elisa Celis Barragón*  
PRESIDENTE

*Dr. Rubén Argüero Sánchez*  
VICEPRESIDENTE

*Dr. Carlos Núñez*  
SECRETARIO

*Dr. Andrés Cruz Chávez*  
TESORERO

*Dr. Eulo Lupi Herrera*  
VOCAL

*Dr. Carlos Alonso Jiménez*  
VOCAL

*Dr. Joaquín Loredó Hill*  
VOCAL

*Dr. Hugo Sarmiento Díaz*  
VOCAL

# «Bactrim' F\*»

“Potencia por potenciación”

En: Bronquitis agudas o crónicas, incluyendo pulmonías sintomáticas, fue muy importante subjetiva y objetivamente el tratamiento con co-trimoxazol, disminuyendo el volumen de la expectoración y la tos de modo notable.



Disminuye el volumen de la expectoración por difusión intrabronquial del antimicrobiano.

## Práctico y fácil de dosificar

\* Principios activos de Bactrim Roche

Adultos y jóvenes mayores de 12 años	a. m.	p. m.
Niños de 6 a 11 años	a. m.	p. m.

### Indicaciones:

Infecciones de vías respiratorias inferiores: bronquitis, bronquitis bronquiectásicas y pulmonía.

### Presentaciones y Fórmula:

Frasco con 10 comprimidos. Cada comprimido contiene 160 mg de Trimetoprim y 800 mg de Sulfametoxazol.

### Contraindicaciones:

En las infecciones graves del parénquima hepático, discrasias sanguíneas y en insuficiencia renal grave, cuando no se puede determinar regularmente la concentración plasmática. No deberá administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las sulfamidas o al trimetoprim.

### Precauciones:

No se administre durante el embarazo, tampoco en los prematuros y lactantes menores de 3 meses de edad.

### Reacciones secundarias:

Si siguiendo la posología recomendada "BACTRIM" es bien tolerado. Sin embargo, como todas las sulfamidas pueden presentarse náuseas, vómitos, exantemas y síndrome de Steven's Johnson.

### Bibliografía:

Dr. Donato G. Alarcón, Dr. César Becerra. Hospital de Enfermedades Pulmonares de Huipulco, D.F. Farmacología, Págs. 5-7 1971. Las infecciones respiratorias exigen una terapia anti-infecciosa energética.



PRODUCTOS ROCHE, S.A. DE C.V.

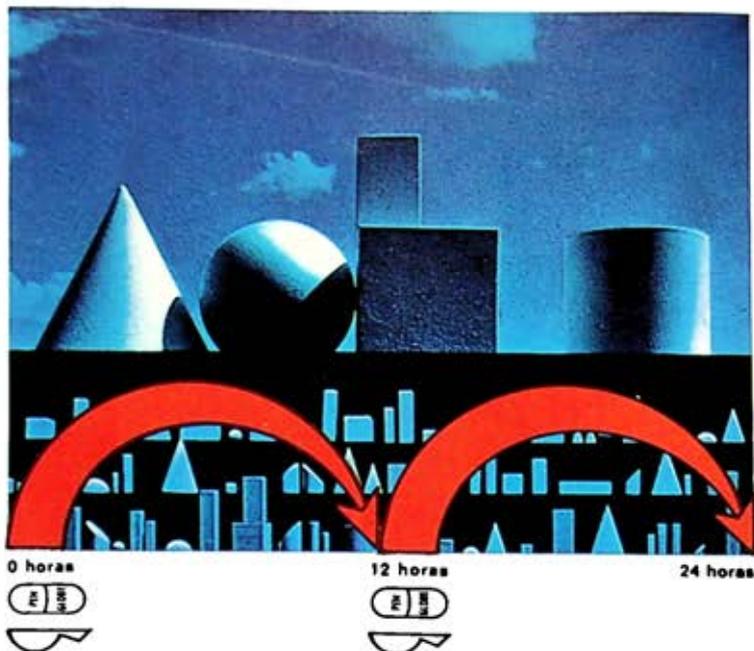
Av. de la Universidad 902

03310 México, D.F.

\*Marca Reg. Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. Reg. No. 0145M79 S.S.A. IGE-9985/J

XA-223/82

# 20 años de avance terapéutico



# PENGLLOBE

## La prodroga Bacampicilina

**PROPIEDADES.-** Los niveles séricos máximos se alcanzan entre los 30 minutos y una hora después de administrarse por vía oral. (Magni et. al. 1975).

Penglobe se absorbe casi por completo: 98% de biodisponibilidad. (Bergan et. al. 1975).

**INDICACIONES.-** Infecciones de las vías respiratorias altas: amigdalitis, otitis media, sinusitis. Vías respiratorias inferiores: bronquitis aguda, bronquitis crónica y neumonía.

Infecciones del tracto urinario: cistitis, pielonefritis, bacteriuria asintomática, prostatitis, gonorrea. Infecciones gastrointestinales.

**CONTRAINDICACIONES.-** Las alergias comunes a las penicilinas y a las cefalosporinas.

**EFECTOS SECUNDARIOS.-** Al usar cualquier ampicilina pueden presentarse: erupciones cutáneas y diarrea. Se han documentado seis casos nuevos de colitis pseudomembranosa.

#### POSOLOGÍA:

Tabletas.- Adultos y niños mayores de 7 años: 1 tableta dos veces al día.

Suspensión en microgránulos.- Adultos y niños mayores de 7 años: 1 cucharada con 10 ml dos veces al día.

Niños de 2 a 7 años: 1 cucharadita con 5 ml dos veces al día.

Niños lactantes a 2 años: media cucharadita con 2.5 ml dos veces al día.

Si se quiere calcular la dosis según el peso se debe dar 25 mg por kg repartido en 2 tomas.

Cada 5 ml de la suspensión contiene: 200 mg de bacampicilina.

#### PRESENTACIONES:

Caja con 6 tabletas en tira de aluminio.

Frasco para hacer 60 ml de suspensión. La presentación contiene una cucharita calibrada.

Este medicamento es de empleo delicado.  
Reg. 90370-349861 S.S.A. \*Marca registrada

I.Méd. JDE-981/J

Penglobe-bacampicilina  
Investigación original de

**ASTEA**  
MÉXICO - SUZUKI

C O N T E N I D O

Políticas de vacunación BCG en América Latina. <i>Fabio Luelmo</i> .....	1
Evaluación de la vacunación BCG en México. <i>Romualdo Olvera C.</i> .....	3
Producción de vacuna BCG liofilizada en México. <i>Victor Vázquez Rinza</i> ..	7
Tuberculosis. Estudio de 326 casos de autopsia. <i>Oscar Larraza Hernández,</i> <i>Julián Arista Nasr, Rodolfo Ondarza Rovira</i> .....	9
Estudio inmunológico del alcohólico con tuberculosis pulmonar avanzada. <i>Raúl Cicero, Alejandro Escobar, Ernestina Ramírez, Ma. Elisa Celis, Ma.</i> <i>Eugenia Amezcua, Gabriel de la Escosura, Gilberto Erusa y Gerardo Peláez</i>	19
Fibrosis intersticial difusa y cáncer pulmonar. <i>Selman M., Fortoul T., Benítez A.,</i> <i>Dauzón F. L., Zúñiga G., Barrios R. y Chapela R.</i> .....	27