

NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX

7-09



Vol. XLVI

Número 1
1987

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

LINEA RESPIRATORIA
LINEA RESPIRATORIA

Glaxo

La libre respiración



Ventolin[®]
Salbutamol

Vía libre a la respiración

BECOTIDE[®]
Dipropionato de Beclometasona

El apoyo adicional al paciente
asmático

BECONASE[®]
Dipropionato de Beclometasona

La función nasal restablecida

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.

Toda correspondencia dirijase a: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de Tlalpan 4502, 14080, México, D.F. Tel.: 573-25-97 573-27-07 ext. 142

Dr. Emilio García Procel
Editor

Dr. Gustavo Cornejo A.
Editor asociado

Consejo Editorial

Dr. Mario Seoane
Dr. Héctor Villarreal

Dr. Enrique Rivera
Dr. Carlos Núñez Pérez R.

SOCIEDAD MEXICANA DE NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX

MESA DIRECTIVA 1985-1987

Dr. Rubén Argüero
Presidente

Dr. Jaime Villalba C.
Vocal

Dr. Carlos Ibarra
Vicepresidente

Dr. Oscar Rojas García
Vocal

Dr. F. Gerardo Rico
Secretario

Dr. Hugo Sarmiento Díaz
Vocal

Dr. Edmundo Lugo Pérez
Tesorero

Dr. Isidro Galindo Monsiváis
Vocal

Galo Editores, S.A. de C.V.

Ma. Teresa Muñoz Hernández
Editora

Gloria Sánchez Reyes
Producción

Enrique Nieto Ramírez
Asesor editorial

Dr. José Antonio Hernández Álvarez
Director Médico

Alejandrina Martínez
Arte

Norberto Capiello Dupin
Gerente comercial

L.A.E. Fernando García Ramírez
Director General

Ventolin®

Salbutamol

INFORMACION PARA PRESCRIBIR VENTOLIN
AEROSOL

FORMULA: Cada 100 g contienen 0.117 g de Salbutamol

INDICACIONES:

Ventolin Aerosol está indicado para el tratamiento y prevención del broncoespasmo en asma bronquial en todas sus formas, bronquitis aguda o crónica, enfisema pulmonar y en otras enfermedades de las vías respiratorias que cursen con insuficiencia ventilatoria por obstrucción bronquial reversible.

DOSIS:

Adultos y niños mayores de 6 años: 1 o 2 inhalaciones cada 4 a 6 hrs. El efecto broncodilatador de cada dosis de Ventolin Aerosol, dura por lo menos 4 hrs.

Excepto en aquellos pacientes cuyo asma está empeorando, en estos casos se le debe advertir al paciente que no aumente el uso del inhalador sino que consulte a su médico para que le prescriba una terapia combinada.

Para la prevención del asma inducido por ejercicio deben administrarse 2 disparos antes de realizarlo.

Para resultados óptimos Ventolin Aerosol debe ser utilizado regularmente.

PRESENTACION:

Ventolin Aerosol se presenta en envase dosificador que contiene salbutamol para 200 inhalaciones, con una pieza bucal y una válvula diseñada especialmente, que cada vez que es accionada libera 100 mcg. de salbutamol.

CONTRAINDICACIONES:

Ventolin Aerosol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis. La administración de este medicamento durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico. Hipertensos con insuficiencia cardíaca o enfermedad de Parkinson.

REACCIONES SECUNDARIAS:

Dosis que excedan en mucho a las recomendadas para obtener un efecto broncodilatador pueden causar efectos, tales como vasodilatación periférica, ligero aumento de la frecuencia del pulso y temblores musculares.

Estos efectos son comunes a todos los Beta adrenergicos.

CONTRAINDICACIONES:

Debe administrarse con precaución en pacientes que sufran tirotoxicosis. La administración de este medicamento durante el embarazo queda bajo responsabilidad médica.

Las preparaciones orales de Ventolin no deben administrarse en pacientes que reciben Beta bloqueadores del tipo de propranolol.

INFORMACION PARA PRESCRIBIR VENTOLIN
COMPRIMIDOS Y JARABE

FORMULA:	Contiene sulfato de salbutamol equivalente a:
CADA COMPRIMIDO DE 2 MG	2 mg
CADA COMPRIMIDO DE 4 MG	4 mg
CADA 100 ML DE JARABE	0.016 g

INDICACIONES:

Ventolin está indicado para el tratamiento y prevención del broncoespasmo en asma bronquial en todas sus formas, bronquitis aguda o crónica, enfisema pulmonar y en otras enfermedades de las vías respiratorias que cursen con insuficiencia ventilatoria por obstrucción bronquial reversible.

PRESENTACIONES:

Comprimidos de 2mg
Comprimidos de 4mg
Jarabe de 120 ml.

DOSIFICACION:

Adultos: La dosis efectiva usual es de 4mg 3 a 4 veces al día. Si con esta dosis no se obtiene una broncodilatación adecuada cada dosis puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar 8mg.

En algunos pacientes se logra una excelente broncodilatación. En ancianos y pacientes muy sensibles a los beta adrenergicos, es conveniente iniciar el tratamiento con 2mg 3 a 4 veces al día.

Niños: De 2 a 6 años: 1 a 2 mg 3 a 4 veces al día.

De 6 a 12 años: 2 mg 3 a 4 veces al día.

De más de 12 años: La misma dosis que en el adulto.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

L. Med. - MGE. 1112/J

Miembro de
Amif

Glaxo

CONTENIDO

Proteinosis alveolar ¿Enfermedades del macrófago alveolar? <i>Dres. Villanueva, C.M.; Espinosa Pérez, J.L.; Rico Méndez, F.G.; Escalante, M.; Sánchez, J.A.; Olivares, M.F.</i>	1
Autotrasplante de lóbulo pulmonar, valoración clínica, radiografía y endoscopia <i>Dres. López Gil, H.; Jasso, R.; García, D.; Morales, J.; Martín, F.; Villalba, J.</i>	6
Algunas consideraciones sobre el asma bronquial <i>Dres. García Procel, E.; Castillo V., J.</i>	14
Aneurisma de aorta torácica y abdominal <i>Dres. Pérez Cortés, C.; Villanueva Serés, C.M.; Gil, R.</i>	17
Fibrosis pulmonar como manifestación inicial de esclerosis sistémica progresiva <i>Dres. Islas Andrade, S.; Calva, C.; Padua, A.; Frati, A.; Lifshitz, A.</i>	22
Hemodilución de gran volumen en eritrocitosis secundaria <i>Dres. Chávez Negrete, A.; Amato Martínez, D.; Argüero Sánchez, R.; Frati Munari, A.; Hurtado Figueroa, R.</i>	24
La investigación médica en el tratamiento de la tuberculosis <i>Dr. Pacheco, C.</i>	30

La revista *Neumología y Cirugía de Tórax* es el Órgano oficial de la *Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax* y se publica por *Galo Editores, S.A. de C.V.* San Francisco 1384 Edif. B. 6o. piso. 03100, México, D.F. Derechos de traducción, características tipográficas y de reproducción (incluso por medios electrónicos) reservados conforme a la ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericanas e Internacionales de Derechos de Autor. Todos los derechos reservados © 1985. Autorización por la Dirección General de Correos como correspondencia de segunda clase, en trámite. La propiedad y responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados revierten en sus autores, quienes son los únicos en autorizar la reproducción total o parcial de sus trabajos. Distribución gratuita.

PROTEINOSIS ALVEOLAR ¿ENFERMEDADES DEL MACROFAGO ALVEOLAR?

Villanueva C.M.*, Espinosa Pérez J.L.** , Rico Méndez, F.G.*** ,
Escalante M.** , Sánchez J.A.** , Olivares M.F.**

RESUMEN

La proteinosis alveolar pulmonar es una entidad clínica poco frecuente cuya etiología aún no se ha aclarado. Este trabajo reporta el caso de una paciente portadora de proteinosis alveolar pulmonar, haciendo algunas consideraciones clínico-radiológicas, así como una breve semblanza de los mecanismos patogénicos involucrados.

INTRODUCCION

La proteinosis alveolar pulmonar es una patología respiratoria poco frecuente en nuestro medio, caracterizada por la acumulación de material proteináceo rico en lípidos y ácido peryódico de Schiff positivo (PAS), localizado en los espacios aéreos terminales del pulmón humano, de etiología no conocida.

Descrito por primera vez en 1958¹ mediante estudios realizados en especímenes de autopsia. Estudios posteriores^{2,3,4}, han demostrado que las alteraciones anatomopatológicas podían reproducirse en animales de experimentación al exponerse a inhalación continua de diversos compuestos.

Existe evidencia clínica de que esta patología se presenta como consecuencia de inmunosupresión, lo anterior apoya la hipótesis de que esta enfermedad constituye una forma de respuesta inespecífica del tejido pulmonar, por lo que la eficacia numérica y funcional del macrófago alveolar es de fundamental impor-

SUMMARY

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare clinic entity whose etiology has not been clarified.

This work report the case of a patient with pulmonary alveolar proteinosis, furthermore we make some considerations about clinic and radiologic findings. We make too a brief review of the pathogenic mechanisms involucrated.

tancia en la génesis de esta patología^{5,6,7}. Para discutir algunas consideraciones radiológicas clínicas patogénicas, se presenta el caso de una paciente portadora de proteinosis alveolar y se efectúa una semblanza general de los mecanismos involucrados.

CASO REPORTADO

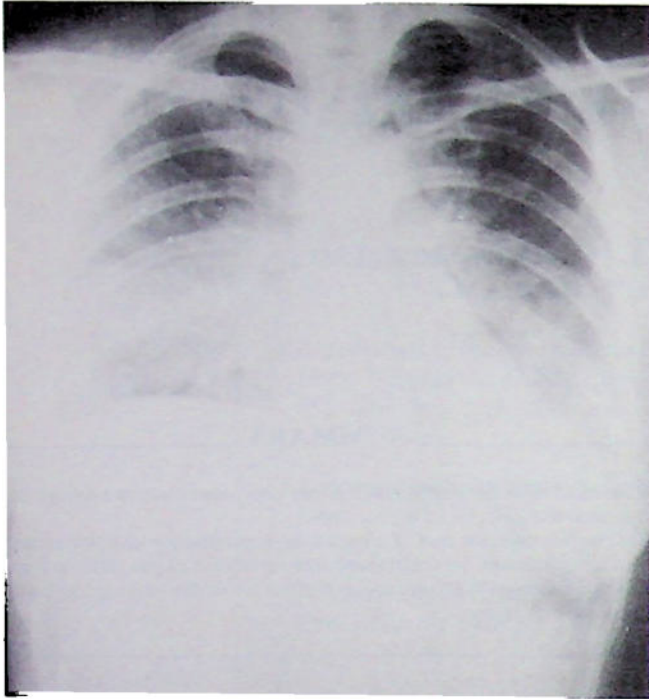
Paciente femenina de 39 años de edad, con antecedentes de laborar durante 7 años en contacto estrecho con fibras textiles: velour, poliéster, pana, terciopelo y manta, en la fabricación de asientos de automóvil. Cuadro respiratorio de evolución crónica de 2 años previos con sintomatología bronquial intermitente y disnea de esfuerzo evolutiva, canalizada para su estudio al Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza, por disnea de mínimos esfuerzos. Desde el punto de vista radiológico, se apreció infiltrado retículo-nodular bilateral y difuso de predominio basal (*fotografía 1*). Fue sometida a valoración funcional respiratoria (*cuadros 1, 2, 3*) en donde mostró patrón de tipo restrictivo puro severo con atrapamiento aéreo importante y afección a la dinámica toracopulmonar y sobre el intercambio de gases de reposo, presentando insuficiencia respiratoria etapa II de grado importante, que se agrava

* Médico Radiólogo. Departamento de Radiodiagnóstico, HECMR. IMSS.

** Médico Neumólogo. Departamento de Neumología e Inhaloterapia, HECMR. IMSS.

*** Jefe del Departamento de Neumología e Inhaloterapia, HECMR. IMSS.

va al efectuar ejercicio llegando a niveles severos de hipoxemia secundario a bloqueo alveolar-capilar.



Fotografía 1. Radiografía de tórax en donde se observa infiltrado retículo-nodular difuso de predominio basal.

Cuadro 1

Volúmenes pulmonares	Valor encontrado	Teórico
Capacidad vital (L)	1.6	2.7
Vol. esp. reserva (L)	0.7	—
Cap. residual fun. (L)	1.9	2.0
Vol. residual (L)	1.2	1.0
Vol. resid/C.P.T.	42%	22%

Cuadro 2
Mecánica respiratoria

Vol. esp. forzado 0.5/cap. vital (%)	50	50-60
Vol. esp. forzado 1.0/cap. vital (%)	87	75-85
Vol. esp. forzado 2.0/cap. vital (%)	93	90-94
Ventilación máxima voluntaria (%)	62.3	83.0
Resist. vías aéreas cm H ₂ O	1.2	1.6
Flujo esp. 50 (l/seg)	4.0	3.2
Flujo esp. 75 (l/seg)	2.4	

Cuadro 3

Ventilación	Reposo	Teórico	Reposo c/O ₂	Ejer- cicio
Vol. circulante (ml)	373	400-700	410	663
Frec. respiratoria (min)	26	12-18	20	32
Vol. minuto (L/min)	9.7	5-10	8.2	34.5
Esp. muerto fisiol (%/V.C)	46	25-40	39.2	49.0
Vent. alveolar (l/min)	5.2	4-5	5.0	17.3
Vent. alveolar (l/m ²)	3.3	3	3.2	11.3
Consumo de O ₂ STPD	205	150-300	—	620
Cociente resp.	0.8	0.7-1.0	—	0.9

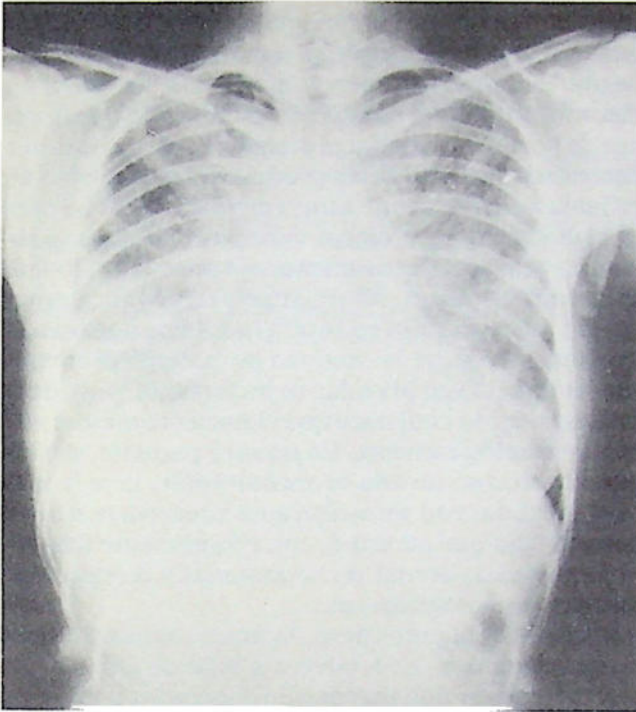
EVOLUCION

Se realizó biopsia pulmonar por toracotomía mínima, con diagnóstico preoperatorio de proceso intersticial difuso bilateral basado en la evolución clínico-radiológica y el antecedente laboral que obligaba al diagnóstico histopatológico preciso. El informe de anatomía patológica reveló: presencia de abundante material granular eosinófilo en los alveolos, el cual es positivo a la tinción de PAS y resistente a la digestión de diastasa. El intersticio no muestra inflamación; sin embargo, hay leve a moderada cantidad de colágena en septos alveolares, existe leve hiperplasia de neumocitos tipo II, los vasos arteriales muestran engrosamiento de la pared y de la capa vascular, no hubo evidencia de virus, hongos o parásitos ni de macrófagos alveolares.

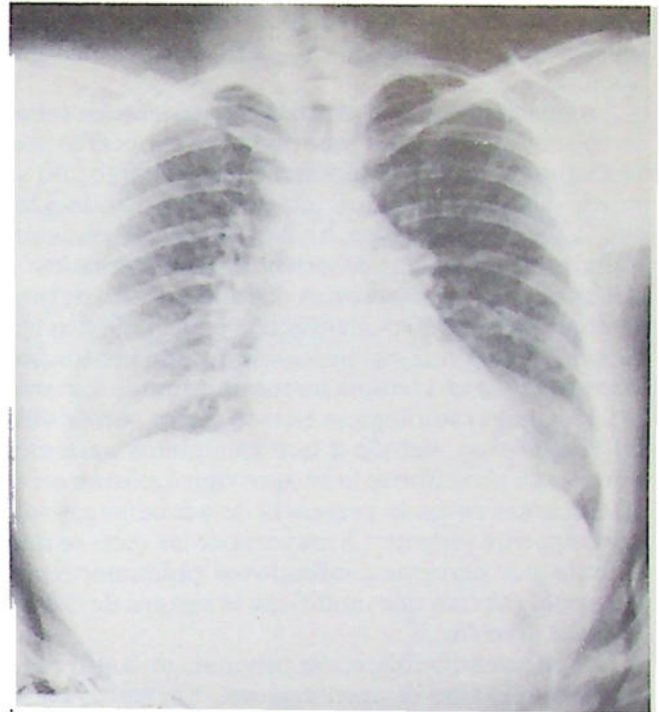
Diagnóstico: proteinosis alveolar con hipertensión arterial pulmonar grado II.

Luego de la biopsia pulmonar, la evolución fue tórpida, con progresión de la disnea, hasta llegar a presentarse con los mínimos esfuerzos, oxígeno dependiente con datos clínicos importantes de insuficiencia respiratoria franca y severa, gasométricamente la hipoxemia grave con 3 minutos respirando aire ambiente, con niveles de presión parcial de O₂ arterial de 17 mm de Hg. Radiológicamente, las imágenes (fotografía 2) se hicieron más confluentes con ocupación de espacio aéreo y franca imagen ascínosa de localización hiliar y parahiliar. Se inició, en estas condiciones, tratamiento con esteroides a dosis de prednisona de 1 mg por kg/días e inhaloterapia intensiva domiciliaria con nebulizador continuo, con medicamentos broncodilatadores y mucolíticos sin lograr modificar la evolución de los signos y síntomas, por lo que se disminuyó progresivamente la terapéutica esteroide hasta suspenderla.

Después de seis meses de haberse realizado la biop-



Fotografía 2. Radiografía que muestra ocupación de espacio aéreo y franca imagen ascinosa de localización hiliar y parahiliar



Fotografía 3. Imagen radiográfica en la que se observan trazos retículo nodulares bilaterales sin el componente alveolar

sia pulmonar, sin tratamiento médico específico, sólo con inhaloterapia intensiva, se encontraba en etapa de remisión, tolerando medianos esfuerzos, sin requerir oxígeno en su domicilio. Radiológicamente (*fotografía 3*) sólo mostró trazos retículo-nodulares bilaterales sin el componente alveolar.

DISCUSION

Desde la primera publicación realizada por Rosen¹ se describió el patrón radiológico típico de la proteinosis alveolar (PA). Esta consiste en la ocupación del espacio aéreo de distribución hiliar en forma radiada, semejante al edema agudo pulmonar. Estas manifestaciones se deben a que el material proteináceo se encuentra confinado al alveolo. Por esto es que durante la evolución del padecimiento, al disminuir el material proteináceo, las imágenes radiológicas tienden a desaparecer, en principio las lesiones periféricas y, finalmente, las hiliares⁸. Las manifestaciones de la proteinosis alveolar, desde el punto de vista radiológico, pueden encuadrarse en cuatro tipos: a) ocupación del área de distribución hiliar observada con mayor frecuencia; b) ocupación del espacio aéreo de distribución segmentaria; c) atelectasias lamina-

res producidas por la presencia del material proteináceo en bronquiolos terminales y d) la observación de neumotórax o neumatoceles secundarios a mecanismo de válvula, alteraciones que son poco frecuentes.^{9,10,11}

En los informes iniciales, se consideró que los pacientes con PA deberían de cursar únicamente con ocupaciones de espacio aéreo; sin embargo, en las últimas descripciones realizadas también se ha encontrado participación del intersticio pulmonar, manifestado por finas lesiones reticulares o reticulonodulares. La explicación ha sido discutida en diversas publicaciones^{2,9}, mencionándose que el depósito del material proteináceo desencadena un proceso inflamatorio en los septos intraalveolares donde se ha encontrado la presencia de linfocitos y edema. Se considera que en ocasiones este material forma cristales que con el tiempo provocan lesiones granulomatosas que rodean los septos alveolares originando finalmente fibrosis intersticial.^{11,12}

En el caso que describimos, radiológicamente se manifiesta en sus fases iniciales por la presencia de intersticio reticulonodular fino (*foto 1*), con base en estos hallazgos se efectuó el diagnóstico de proceso intersticial difuso; durante su evolución cursó con

ocupación de espacio aéreo y en estudios subsecuentes se identifica la imagen característica de proteinosis alveolar.

En nuestro paciente existe el antecedente de inhalación de fibras textiles, que pudieron explicar la presencia de intersticio pulmonar; sin embargo, no se puede descartar que estas imágenes sean producidas por la patología de base, hecho que no podemos corroborar al igual que en otros casos informados.

En los últimos años se han observado casos de proteinosis alveolar en pacientes con padecimientos hematológicos como leucemias y linfomas¹² en los que además existe una terapia inmunosupresora. Las manifestaciones radiológicas en estos casos son de difícil diagnóstico, debido a que en algunos pacientes además de presentarse la imagen típica existen otras alteraciones como la presencia de adenomegalias y participación pleural. La mayoría de las veces se manifiesta por derrame e infecciones pulmonares por gérmenes atípicos que modifican la imagen de la proteinosis alveolar.¹³

Rosen, en su publicación original, no logró relacionar algún tipo de agente causal. Sin embargo, el caso que presentamos se encuentra estrechamente relacionado con la exposición laboral crónica con fibras textiles, lo que nos lleva a pensar que éste es un factor desencadenante de la PA, algunos de ellos perfectamente conocidos, como fue demostrado por Corrin y cols.³ al provocar alteraciones similares en animales de experimentación al exponerlos a inhalación continua y prolongada de polvo de aluminio y cuarzo. Sin embargo, hasta el momento existe una gran variedad de factores aún no identificados.

Desde el punto de vista inmunológico, llama la atención la ausencia de macrófago alveolar en la pieza reseca, elemento importante en el montaje de la respuesta inmune y de los mecanismos de remoción del agente tensioactivo. Esto nos lleva a plantear la hipótesis de que esta célula juega un papel importante en la génesis de la proteinosis alveolar. Apoyando esta consideración, se encuentran las observaciones clínicas y experimentales en las que se ha demostrado incremento importante del número de macrófagos, inclusive por arriba de lo normal, en pacientes portadores de proteinosis en remisión clínica y radiológicamente, después de semanas previas de lavados bronquiales terapéuticos mediante vía aérea artificial^{14, 15, 16}, además de que es factible que la acumulación anormal de material proteináceo por sí mismo pueda ser inhibitorio de la actividad del macrófago alveolar.¹⁷

Consideramos que en el presente caso se conjuga

un factor desencadenante representado por la inhalación de fibras de pequeño tamaño para poder depositarse hasta la vía aérea terminal. Esta inicia un mecanismo hasta el momento desconocido que es capaz de producir material proteináceo, el cual una vez depositado en la vía aérea produce un mecanismo de inflamación que tiende a incrementarlo. Por su parte, el macrófago alveolar se ve imposibilitado a su remoción y, por ende, de un manejo adecuado, lo que perpetúa el proceso. Al efectuarse terapéutica específica y su extracción en forma mecánica a través de lavados, disminuye la cantidad de material proteináceo, el macrófago alveolar se incrementa y ayuda a la remoción, lo cual hace que el paciente mejore clínica y radiológicamente. En nuestro paciente, si bien no se le efectuó lavado broncoalveolar, sí se le instauró medidas con aerosolterapia intensiva la mayor parte del día que permitió, con una eficiente fisioterapia torácica, drenar dicho material y recuperarse clínica y radiológicamente.

Hasta hace algunos años, la única terapéutica para la proteinosis alveolar era a base de corticosteroides, mismos que fueron administrados a nuestro paciente sin lograr resultados favorables, motivo por el cual fueron suspendidos. Llama la atención que posterior a ello, y coincidente con la terapéutica instalada, la sintomatología y signología radiológica mejoraron ostensiblemente. La explicación más congruente es que este tipo de medicamentos tiene un efecto inhibitorio sobre el macrófago alveolar, lo cual ha sido mencionado por Singh y cols.

Es evidente que son necesarios más estudios en relación con la proteinosis alveolar y determinar con precisión el papel de los corticoides, y si el macrófago ocupa realmente un factor importante en la génesis de esta patología.

BIBLIOGRAFIA

1. S. Rosen, B. Castelan, A. Liebow M.D.: "Pulmonary Alveolar Proteinosis", *N. Engl. J. Med.* 1958; 258:1123.
2. R. Miller, M. Churg, M. Hutecheon.: "Pulmonary Alveolar Proteinosis and Aluminium Dust Exposure", *Am. Rev. Respir. Dis* 1984; 130:312
3. Corrin B. King: "Pathogenesis of Experimental Alveolar Proteinosis", *Thorax*. 1977; 258:142.
4. Lee K. P., Borrás C.E., Griffith F.: "Pulmonary Response to glass fiber by inhalation exposure", *Lab. Invest.* 1979; 40:123.
5. M. Bedrossian, M.D., A. Luna, M.D., H. Conklin, M.D.: "Alveolar Proteinosis as a consequence of immunosuppression Human Pathology", 1980; 11:527.
6. R. Carnovale, M.D., J. Zornoza, M.D., A.M. Goldman, M.D., M. Luna, M.D.: "Pulmonary Alveolar Proteinosis: Its association with Hematologic Malignancy and Lymphoma", *Radiology*. 1977; 122:303.
7. J.O. Harris, M.D.: "Pulmonary Alveolar Proteinosis: Specific or Nonspecific Response". *Chest* 1983; 84:789.

8. G. Singh, Ph, S.L. Katyal, Ph.D., W.M. Bredossian M.D.: "Pulmonary Alveolar Proteinosis; Staining for Surfactant Apoprotein in Alveolar Proteinosis and in Conditions Simulating it", *Chest* 1983; 83:82.
9. R.M. Du Bois., W. MC. Callister., M.A. Branthwaite: "Alveolar Proteinosis: Diagnosis and Treatment over a 10-year period", *Thorax* 1983; 38:300.
10. H.G. Jacobson. M.D., T.C. Beneventano, M.D.: "Central bilateral Pulmonary Infiltrates in a Asymptomatic Man. Topics in Radiogy", *JAMA* 1982; 248:2499.
11. E. Rubi, M.D., Gordon L. M.D., L. Weisbrod, M.D., Douglas E. M.D.: "Pulmonary Alveolar Proteinosis; Relationship to Silicosis and Pulmonary Infection", *Radiology* 1980; 135: 35.
12. J.P. Aymard, M.D., Martin Gyger, M.D., R. Lavallo M.D., A. "Case of Pulmonary Alveolar Proteinosis Complicating Chronic Myelogenous Leukemia: A Peculiar Pathologic Aspect of Busulfan Lung?", *Cancer* 1984; 53:954.
13. R.E. Escully, M.D., E.J. Mark, M.M., B.U. Moneely: "Case Records of the Massachusetts General Hospital; Proteinosis Pulmonary Alveolar", *New England Journal of Medicine* 1983; 308:1147.
14. P.A. Mille, C.E. Ravin, G.J. Walker., D.R. Osborne.: "Pulmonary Alveolar Proteinosis with Interstitial involvement", *A.J.R.* 1981; 137:1069.
15. K.M. Nugent., E.L. Pesanti.: "Macrofage function in Pulmonary Alveolar Proteinosis", *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127:780.
16. G.A. Harrison, and A.J. Kelly.: "Technical Aspects of Broncho-pulmonary lavage for Alveolar Proteinosis: Two Case Reports", *Anesthesia and Intensive Care*, 1981; 9:277.
17. L.J. Smith. M.D., M.G. Aukin, M.D., A.L. Katzenstein, M.D., B.A. Shapiro, M.D.: "Management of Pulmonary Alveolar Proteinosis; Clinical conference in Pulmonary Disease from Northwestern University McGaw Medical Center", *Chest* 1980; 5:765.

AUTOTRASPLANTE DE LOBULO PULMONAR, VALORACION CLINICA, RADIOGRAFIA Y ENDOSCOPIA

López Gil, H.; Jasso, R.; García, D.; Morales, J.; Martín, F.; Villalba, J.

RESUMEN

La insuficiencia respiratoria crónica es un síndrome que afecta a un porcentaje elevado de pacientes neumópatas, esta insuficiencia puede ser lo suficientemente severa como para que los pacientes sean inválidos. Desde hace ya varios años, se ha contemplado el trasplante pulmonar como la única esperanza de una vida más adecuada para estos enfermos. Se reportan los resultados de un estudio experimental en perros con autotrasplante de lóbulo pulmonar.

SUMMARY

Chronic respiratory distress is a syndrome that affect a great percentage of neumologic patients. This syndrome can be sufficiently severe and in this way make cripple patients. Lung transplantation could be the unique hope of a better life for these patients. We report the results of experimental work in dogs with autotransplantation of pulmonary lobe.

INFORME PRELIMINAR

Desde el punto de vista experimental Staudacher, en 1950, publicó sus resultados sobre reimplante y alotrasplante de lóbulos pulmonares en perros. Este autor obtuvo en autoinjerto sobrevividas de 13 días y en aloinjerto rechazo entre sexto y octavo días.

En algunos de estos casos, los trasplantes presentaban trombosis venosas y necrosis en la línea de sutura bronquial.

En 1959 Huggins describió la técnica quirúrgica de reimplante de lóbulos pulmonares en animales de experimentación (perro).

En septiembre de 1970, en el *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, en un artículo publicado por James D. Hardy, en relación al alotrasplante pulmonar clínico, refiere que médicos japoneses de la Universidad de Tokio y de la Universidad de Nagasaki, en los años 1965, 1966 y 1967, habían llevado a cabo alotrasplante clínico de lóbulo pulmonar. También relata que en 1967, Gago, del Hospital de la Universidad de Michigan, practicó alotrasplante de lóbulo pulmonar. Estos 4 casos reportados por Hardy presentaron mala evolución, ya que 3 de los lóbulos injertados por médicos japoneses tuvieron que ser removidos entre los 7 y 18 días del posopera-

torio, y en cuanto al caso de Gago solamente sobrevivió 3 horas.

Esta inquietud en relación al trasplante de pulmón o lóbulos pulmonares data de hace casi 4 décadas y perdura en la actualidad debido al intento de mejorar las condiciones de vida del enfermo pulmonar con insuficiencia respiratoria irreversible.

La insuficiencia respiratoria irreversible se debe fundamentalmente a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y a las enfermedades fibrosantes del pulmón. Estas últimas representan, de acuerdo a la Task Force of Lung Disease, el 15% de los padecimientos respiratorios, excluyendo a las infecciones y de acuerdo al estudio de registros hospitalarios se considera que en EUA hay una prevalencia de 5 a 10 casos por 100,000 habitantes. En México no existen estadísticas precisas sobre incidencia de la fibrosis intersticial difusa, pero lo observado en el INER es que son más frecuentes de lo que se piensa, ya que en los últimos 5 años se han diagnosticado más de 400 casos, de los cuales un número importante presentaba cifras de oxígeno arterial inferiores a 40 mmHg, lo que los convertía en inválidos respiratorios. Esta situación determinó implementar un programa de trasplante pulmonar en el INER que fue dividido en una fase experimental y una fase clínica.

Este estudio que forma parte de la fase experimental tiene como objetivos los siguientes:

1. Desarrollar la técnica quirúrgica de trasplante de lóbulo pulmonar.
2. Evaluar, por medio de estudio clínico, endoscópico y radiológico (broncografía y angiografía), la técnica quirúrgica.
3. Valorar las modificaciones histológicas con biopsia y lavados de la mucosa bronquial, obtenidos por endoscopia.

En el Departamento de Cirugía Experimental del INER hemos considerado que es posible, en determinados casos de fibrosis intersticial difusa, que el trasplante de un solo lóbulo pulmonar podría ser de utilidad. Esto haría factible que el donador pudiera ser un familiar del receptor, lo que reduciría el problema de rechazo.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo en un periodo de 5 meses en el Departamento de Cirugía Experimental del INER en 8 perros mestizos entre 15 y 23 kilogramos de peso, a los que se les efectuó autotrasplante de lóbulo inferior izquierdo.

TECNICA QUIRURGICA

Bajo anestesia general con droperdiol a 2 mg/kg IV. y pentobarbital sódico a 28 mg/kg IV., utilizando soluciones parenterales durante la cirugía y manteniendo la ventilación por medio de una cánula orotraqueal conectada a un ventilador de presión (minibird) se realiza toracotomía izquierda a nivel del quinto espacio intercostal, con disección cuidadosa de los planos musculares hasta llegar a pleura parietal, ésta se corta y se coloca en el espacio intercostal un separador de costillas. Ya en cavidad pleural se incide el ligamento pulmonar inferior para facilitar la manipulación del lóbulo inferior y luego se inicia la disección de la arteria, bronquio y venas lobulares. Una vez disecados estos 3 elementos del lóbulo inferior izquierdo, se aplican pinzas de Potts en la arteria y vena lobulares y pinza de Satinzky al bronquio. Se lleva a cabo la lobectomía y el lóbulo se perfunde a través de la arteria lobular con 500 ml de solución salina al 0.9% a 40°C y que contenga 2000 U.I. de heparina. Después de practicar este "lavado", el lóbulo pulmonar se reimplanta utilizando sutura vascular (ethibond) 6-10 para la arteria y venas lobulares y seda 4-0 en la anastomosis bronquial. Terminado el reimplante, se observa que no haya sangrado ni fugas aéreas de la unión bronquial por medio de la prueba hidráulica.



Figura 1. Arteria pulmonar lobular disecada y referida. Lóbulo inferior a la derecha.

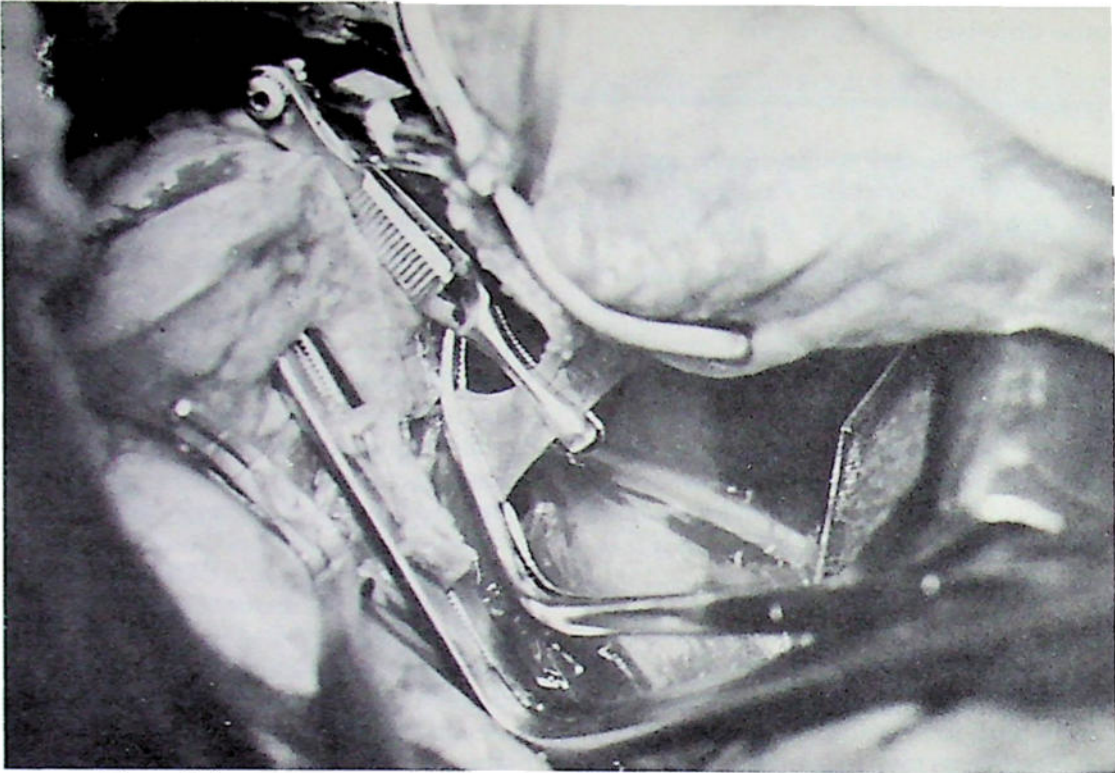


Figura 2. Arteria lobular cortada, bronquio lobular cortado (centro), vena lobular pinzada.

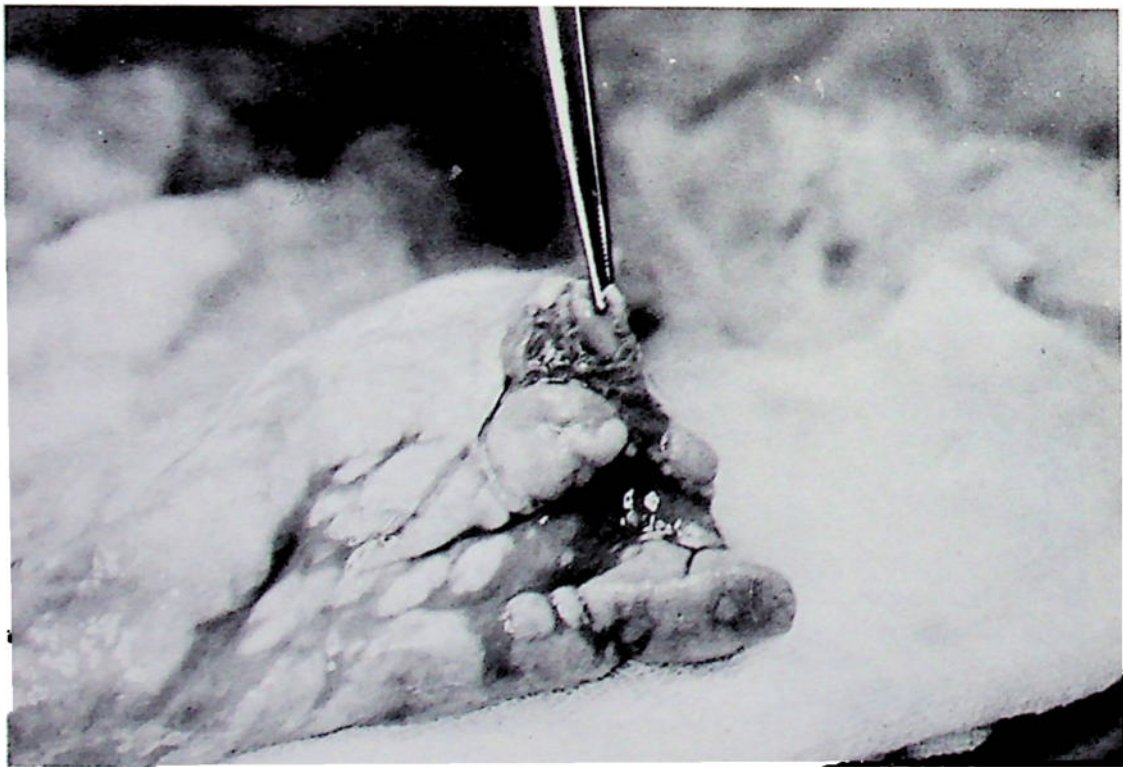


Figura 3. Lóbulo inferior izquierdo extraído, arteria lobular lista para ser perfundida.

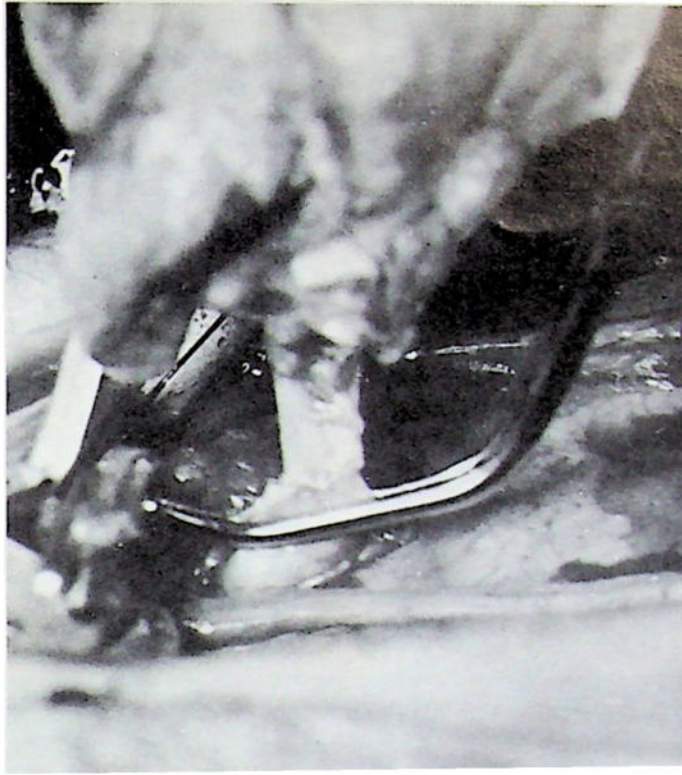


Figura 4. Vena lobular anastomosada.



Figura 5. Autotrasplante terminado. Arteria, bronquio y vena lobulares.

Por último, por contrabertura se coloca sonda endopleural, se sutura por planos la incisión quirúrgica, se reexpande el pulmón con presión alta y se retira la sonda endopleural, dándose por terminado el acto quirúrgico.

RESULTADOS

Se practicó valoración clínica diariamente durante la primera semana y después cada 8 días. Se efectuó broncoscopia cada 15 días durante los 2 primeros meses y después cada 30 días. La broncografía se llevó a cabo en 5 animales a los 60 días de intervenidos y angiografía a 4 perros a los 90 días de operados.

De los 8 perros, 2 fallecieron en el posoperatorio inmediato sin recuperarse de la anestesia, un tercero falleció a los 5 días de operado debido a infarto del lóbulo pulmonar autotrasplantado, como lo mostró el estudio histológico de la pieza.

Los 5 perros restantes sobreviven actualmente y los resultados obtenidos son los siguientes:

En los perros 1A y 5E, a los 150 días de operados la evolución clínica endoscópica y radiográfica fue satisfactoria así como también en el 2B a los 130 días. En dos animales (3C y 4D) se observó, desde la primera broncoscopia, disminución del calibre del bronquio anastomosado por edema y sangrado fácil de la mucosa. Las endoscopias subsiguientes demostraron la disminución paulatina de la luz bronquial, llegando a la total obstrucción, que fue demostrada objetivamente por los estudios broncográficos realizados. A uno de estos animales se le efectuó angiografía, encontrándose obstrucción de la arteria del lóbulo.

En los resultados histológicos de la biopsia y lavado bronquiales, de los 5 perros estudiados, se observaron cambios inflamatorios consistentes en aumento de polimorfonucleares, linfocitos e histiocitos.

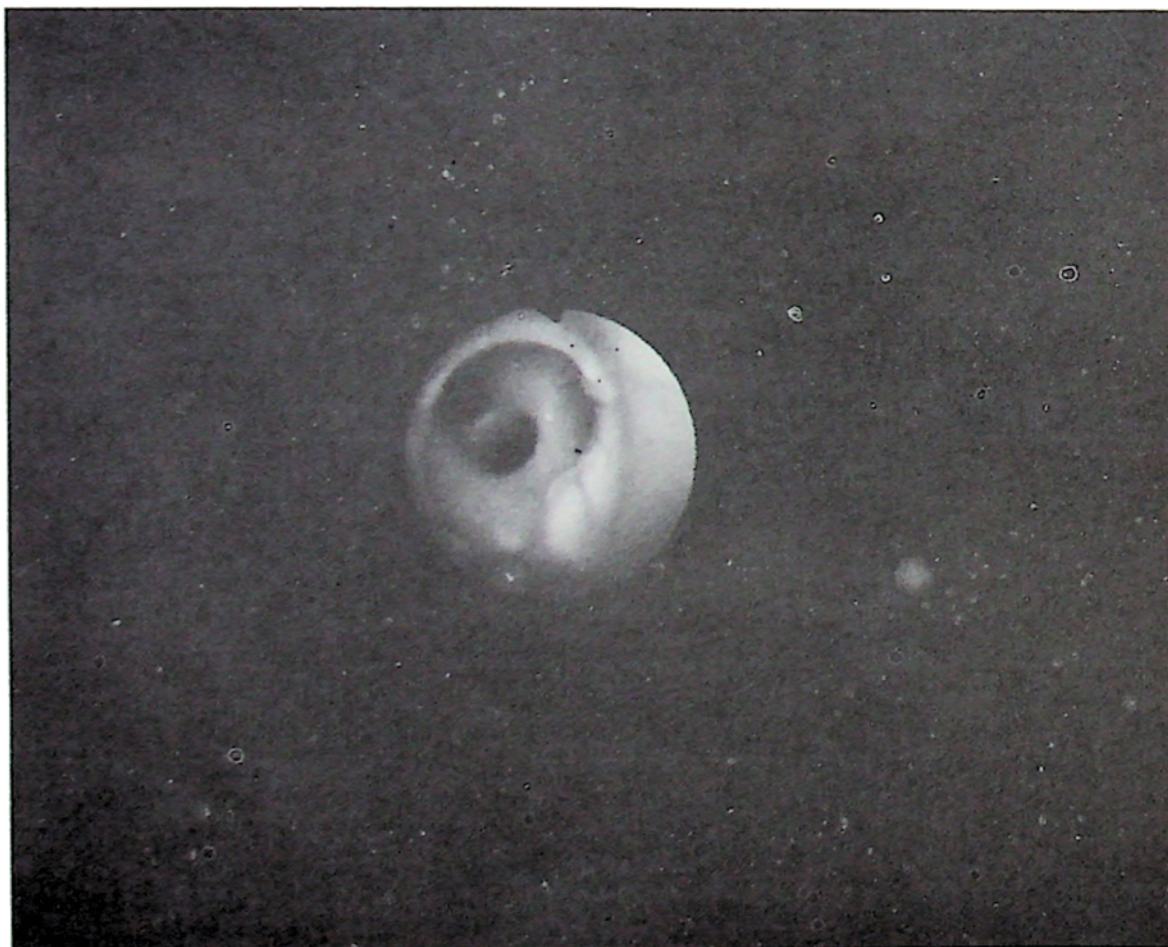


Figura 6. Imagen broncoscópica. Línea de sutura bronquial (halo blanco).



Figura 7. Broncografía demostrando permeabilidad bronquial



Figura 9. Angiografía en donde se observa adecuada permeabilidad vascular.



Figura 8. Broncografía demostrando estenosis del bronquio.



Figura 10. Angiografía en donde se aprecia discreta disminución del calibre del vaso.

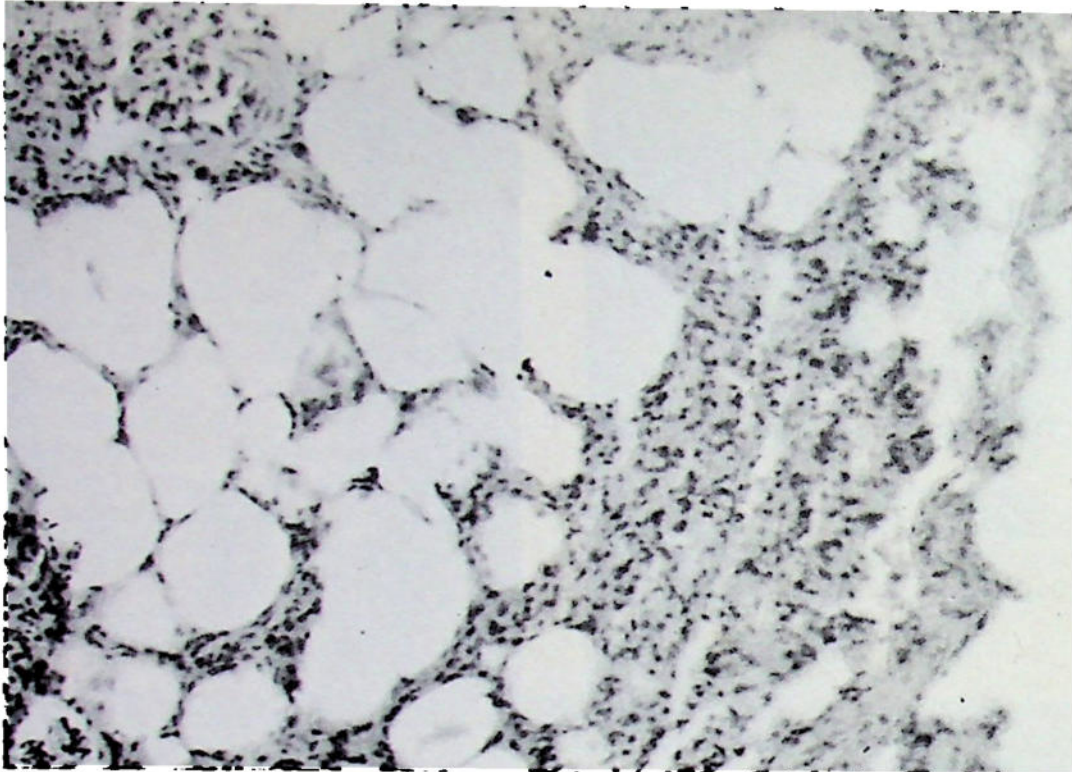


Figura 11. Biopsia de mucosa bronquial con cambios inflamatorios.

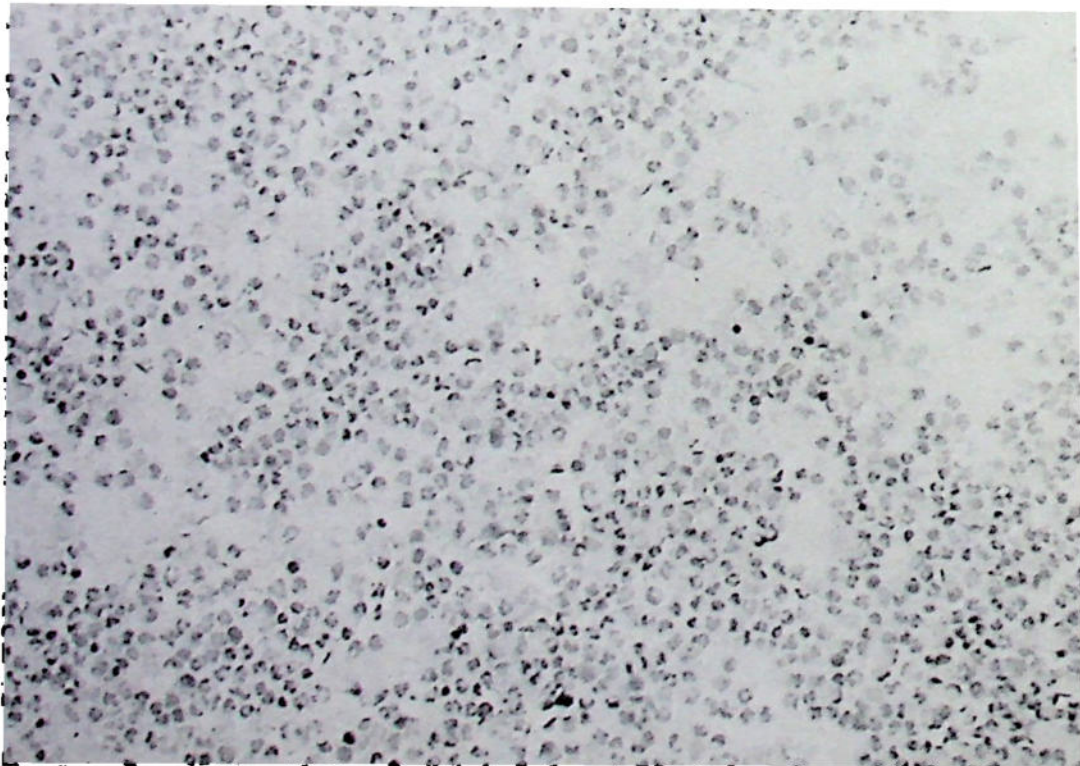


Figura 12. Lavado bronquioloalveolar con predominio de polimorfonucleares y neutrófilos.

Cuadro 1

Valoración		
Estudio clínico N=6	Diario la primera semana y después cada 8 días.	3 normales 2 disminución de ruido resp. 1 mal edo. gral.
Broncoscópico N=5	Cada 15 días (2 meses) después cada 30 días.	3 normales 2 estenosis bronquio
Broncográfico N=5	A los 60 días.	3 normales 2 estenosis bronquio
Angiográfico N=4	A los 90 días.	3 normales 1 estenosis arterial

DISCUSION

Aunque es perfectamente factible llevar a cabo el trasplante de lóbulo pulmonar, el manejo de las venas pulmonares es difícil, ya que cuando no se efectúa correctamente, provoca trastornos de la circulación que pueden conllevar a la muerte del animal por trombosis, como sucedió en uno de nuestros casos. La anastomosis bronquial es probablemente la más fácil de practicar desde el punto de vista técnico, pero en el posoperatorio mediato si no se realizó una coaptación correcta de las "bocas" del bronquio, se produce estenosis, que en dos de nuestros casos fue de importancia, como se demostró en los estudios broncográficos. En cuanto a la arteria del lóbulo, el estudio angiográfico demostró estenosis en un caso y en 3 fue satisfactoria.

Los datos obtenidos en este trabajo preliminar hablan claramente que cuanto más depurada sea la técnica quirúrgica, los resultados serán más satisfactorios.

BIBLIOGRAFIA

1. Fishman, A. *Tratado de Neumología*, Vol. 2, 1951-1959, McGraw-Hill. 1980.
2. Huggins, C. "Reimplantations of lobes of the lung". *The Lancet*. December 1959, 1059-1062.
3. Hardy, J. "A case of clinical lung allotransplantation". *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Vol. 60, No. 3, Sep. 1970.
4. "Methods and Technique of Experimental Autotransplantation of a Lung Lobe". *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 59:275, 1970.
5. "Experimental Reimplantation of then Lung and its clinical significance". *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.* 5:224, 1966.

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE EL ASMA BRONQUIAL

García Procel, E.; Castillo V., J. *

RESUMEN

Uno de los aspectos más interesantes del asma bronquial es su fisiopatología. Las diversas sustancias bioactivas que han sido identificadas y las posibles conductas terapéuticas a seguir, constituyen uno de los campos de investigación más importantes de hace ya algunos años a la fecha; este trabajo revisa en forma amplia y precisa lo que hasta la fecha se conoce al respecto.

El asma bronquial es una enfermedad cuyas manifestaciones clínicas han sido bien reconocidas desde hace siglos, pero no es sino hasta últimas fechas que su mecanismo fisiopatológico nos ha sido revelado, aunque sea en forma parcial. Todavía se agregan nuevos elementos que nos permiten interpretarla mejor.

Su importancia se incrementa cada día, debido a que está involucrada en la coyuntura económica-social y constituye un problema cada vez mayor de salud pública y en la asistencia médica.

La interpretación de esta enfermedad ha diferido según el enfoque que de este padecimiento han tenido alergólogos, neumólogos, psiquiatras, internistas, etc.

Para la Organización Mundial de la Salud es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la Asociación de Tuberculosis de EUA. la define¹ como: enfermedad que se caracteriza por una respuesta aumentada de la tráquea y bronquios a diversos estímulos que se manifiestan por la dificultad de respiración debido a un estrechamiento generalizado, este estrechamiento es dinámico y cambia de grado, así como desaparece en forma espontánea o por terapia.

SUMMARY

Fisiopathology of asthma is a very interesting field of investigation. Various bioactive agents have been identified and therapeutics behavior for the treatment of these patients constitute a more important field investigation 10 years long ago. This work is a large review that resume the knowledges known to this time.

La enfermedad puede afectar a personas de cualquier edad, sexo, condición económica, siendo su sintomatología principal: disnea preferentemente espiratoria que se acompaña de estertores silbantes, tos seca que produce esputo mucoso y que se presenta en forma de paroxismos, separados por intervalos asintomáticos, los cuales pueden durar horas, meses y en ocasiones años.

Los estudios para esclarecer la etiopatogenia del asma han dado resultados positivos en estos últimos años. La comprensión que tenemos ahora de esta enfermedad es más acorde con los hechos clínicos y, en ocasiones, la etiología alérgica con su mecanismo de hipersensibilidad inmediata será muy claro; sin embargo, en otras circunstancias y aun en el mismo paciente, nos será totalmente incomprensible, si no revisamos todos los mecanismos posibles.

Desde 1948² sabemos la existencia de dos tipos de receptores celulares adrenérgicos alfa y beta, regulados por el sistema simpático o beta adrenérgico. Es Szentivanyi, 20 años³ después, quien completa el estudio afirmando que el problema básico de los individuos asmáticos sería el bloqueo beta adrenérgico consecutivo a un desequilibrio. Las mismas manifestaciones se entienden por un sistema receptor colinérgico o parasimpático hiperreactivo, de tal forma que un desequilibrio en uno u otro sentido podría pro-

*Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, IMSS

ducir un trastorno automático. Esto explicaría el aumento de la irritabilidad del sistema respiratorio, la disminución de las catecolaminas y quizá el aumento de la IgE u otros anticuerpos en ciertos individuos alérgicos y en los cuales el mecanismo adenilguanidilciclase se ve alterado. Lo anterior conduce necesariamente a una baja de concentración intracelular del AMPc, hecho que al parecer determina el broncoespasmo, de manera que a un mínimo de estímulo colinérgico aumenta la concentración de GMPc favoreciendo de esta manera la broncoconstricción.⁴

Esta teoría no está disociada con la inmunológica, sobre todo de la mediada por IgE⁵, o sea por hipersensibilidad de tipo I de la clasificación de Gell y Coombs. Este factor fue el primero que se relacionó con el asma bronquial, siendo por lo tanto el más entendido; se caracteriza por una reacción exagerada del organismo a un Ag o Ags determinados, los cuales provocan una síntesis de anticuerpos específicos de la clase de IgE, los cuales tienen afinidad por los basófilos y células cebadas produciendo la liberación de las sustancias bioactivas ya formadas como son: histamina, factor quimiotáctico de los neutrófilos (FQ-NA), serotonina, arilsulfatasa, etc. Recientemente, se ha descubierto la participación de otros mediadores que son productos del metabolismo del ácido araquidónico, que incluyen los tromboxanos, precursores de las prostaglandinas, y leucotrienos. La acción de las prostaglandinas en el pulmón fue demostrada por Anggard en 1965 y más adelante Sheard describe la acción que sobre los bronquios tiene la PGE y la PGF2 alfa. A partir de esta fecha surgen los estudios acerca de su papel como sustancias mediadoras en el asma.⁶

En los últimos años se ha comprobado que la prostaglandina F2 alfa es mucho más potente como broncoconstrictor que la histamina y lo mismo sucede con los leucotrienos. Esta es la explicación del porqué los antihistamínicos no actúan sobre el estado de broncoconstricción del paciente.

En el momento que la actividad del GMPc alcanza su máxima potencia se liberan tromboxanos A1 y 2, incrementando, a nivel de la membrana celular, la producción de AMPc cuyo objetivo es relajar la musculatura lisa bronquial.

Teóricamente observamos que la broncoconstricción se podría provocar por exceso o hiperreactividad de PGF2 alfa, deficiencia o hiperreactividad de PGE2 o la combinación de ambos factores.⁷

Las investigaciones realizadas por europeos sobre prostaglandinas, con objeto de regular la crisis de as-

ma, han tenido resultados halagadores. Sin embargo, la irritación que estas sustancias en aerosol provocan en las vías aéreas, es lo suficientemente importante para que su empleo no se generalice.

Otra sustancia que fue reconocida inicialmente por sus efectos en análisis biológicos y que ahora sabemos que es un derivado de la cascada del ácido araquidónico, es la de reacción lenta de la anafilaxia.⁸ Es muy probable que los metabolitos del ácido araquidónico participen en reacciones de hipersensibilidad e inflamatorias y que induzcan a varios procesos que contribuyen a la fisiopatología del asma. Su acción broncoconstrictora sobre tráquea y bronquios es potente y lenta, pero una vez instalada, de duración prolongada; en proporción con la histamina es menor, pero ocurre a concentraciones que en bases molares son varias veces más bajas que aquellas necesitadas para la contracción máxima con histamina.

Independientemente de los mecanismos inmunopatológicos a que nos hemos referido y en los cuales los antígenos involucrados son principalmente pólenes, hongos, caspas de animales y polvo casero, es conveniente recordar que los cuadros de asma que se presentan en pacientes en los cuales el mecanismo inmunológico no está en juego; nos estamos refiriendo a los cuadros de asma provocados por el frío, inhalación de gases, polvos irritantes, ejercicio, infecciones respiratorias, etc.⁹

En ellos parece ser que juega un papel muy importante el reflejo colinérgico exagerado. Es así como, en la práctica, el cuadro asmático lo vemos provocado por situaciones en las cuales la IgE no está involucrada y, sí como consecuencia de reacciones fisicoquímicas, neurogénicas, metabólicas, psicológicas etc., situaciones estas que ponen en marcha el mecanismo beta-adrenérgico.

Un capítulo muy importante, al que es necesario dar énfasis, es el referente a los cuadros de asma ocupacional.¹⁰

Es de todos conocido el hecho de la gran cantidad de faltas al trabajo de muchos individuos que presentan este tipo de padecimiento. Es la tecnología moderna la que con mucha frecuencia crea condiciones de exposición masiva para el desarrollo de asma bronquial alérgica ocupacional, debido al empleo de aerosoles, la atomización por chorro en la industria de la pintura, etc.

La patogénesis alérgica es sólo una de las posibles causas del desarrollo de este cuadro; sin embargo, a diferencia de las formas primarias de asma, debido a los agentes químicos o tóxicos o a la irritación física, este tipo de asma muestra un rasgo clínico bien

definido que puede demostrarse mediante los procedimientos de diagnóstico adecuados y su exacerbación se va modificando paciente a paciente, dependiendo de las condiciones biológicas individuales prevalentes en un momento dado: infecciones respiratorias, afecciones intercurrentes, emociones, cambios atmosféricos, etc.

Un tipo de asma ocupacional, a mi juicio muy importante, es el referente a las subtilisinas,^{11, 12} enzimas proteolíticas, proteinasas alcalinas originadas en cepas diferentes de *Bacillus subtilis*. Estas enzimas, usadas en detergentes biológicos, producen en personas sensibilizadas dermatitis por contacto, que se observa en las amas de casa, usuarias o trabajadoras que inhalan altas concentraciones de estas enzimas. La sintomatología se presenta uno o dos años después de iniciarse el contacto con las subtilisinas, pero puede ser inmediata o una combinación de estas variantes en un mismo enfermo.^{13, 14}

El hecho, por demás indiscutible, de que los mecanismos inmunopatogénicos y no inmunopatogénicos son situaciones a las que está expuesta la población en general, ha hecho pensar que el paciente asmático tiene una alteración íntima que lo hace reaccionar fisiopatológicamente con broncoconstricción, hipersecreción y edema frente a dichas situaciones. Estas se pueden presentar en relación con multitud de agresiones del medio ambiente, las cuales debido a la tecnología moderna, aumentan día con día incluyendo entre otros, materiales orgánicos, polvos, gases irritantes, frío, emociones e incluso hasta condiciones barométricas como sucede en el asma de clima.

Más que en ninguna otra enfermedad inmunológicamente mediada, la relación causal con el antígeno persistente es mejor demostrada que en las enfermedades alérgicas. Al eliminar el antígeno, o bloquear sus efectos, hay una desaparición de las expresiones nocivas de la inmunorrespuesta, cuya manifestación clínica es la sintomatología alérgica. Es por ello que la terapia se orientará a cada uno de los puntos referidos en el mecanismo patogénico.

Tratamiento hiposensibilizante, mediante inmunoterapia, intentando con anticuerpos bloqueadores, cuyo objetivo es impedir que el Ag llegue a los receptores específicos.

Terapia broncodilatadora, estimulando los receptores B2 adrenérgicos como la terbutalina, salbutamol, fenoterol y adrenalina.

Inhibiendo la fosfodiesterasa para que persista el efecto del AMPc y la aminofilina; por último, con el objeto de impedir la desgranulación de la célula cebada, estabilizadores de membrana.

BIBLIOGRAFIA

1. USA National Tuberculosis Association: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A manual for physicians*. New York 1967.
2. Ahlquist, R.P.: "A study of the adrenergic receptors", *Am. J. Physiol.* 153: 568, 1948.
3. Szentivanyi, A.: "The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma", *J. of Allergy*, 42: 203, 1978.
4. Szentivanyi, A. y Fischel, C.W.: "The Beta adrenergic theory and cyclic AMP mediated control mechanisms in human bronchial asthma Mechanisms and therapeutics" p.p. 137 edit. E. B. Weiss and M.S. Segal Little Brown and Col. Boston 1976.
5. Ishizaka, K., Ishizaka, T., "Biological function of IgE antibodies and mechanisms of reaginic hypersensitivity clinical and experimental Immunology" G: 25, 1970.
6. *Bronchial Asthma, Mechanisms and Therapeutics*, Earle B. Weiss and Second Edition. Edith. Little Brown 1985.
7. Piper, P. "Mediators of anaphylactic hypersensitivity", *Progress in immunology* II, Vol. 4 Clinical aspects I, Edit. L. Brent y J. Holborow north Holland, Amsterdam.
8. M. Turner, *Inmunología del pulmón*, Editorial El Manual Moderno S.A. 1980.
9. Gandevo, B. y Milne, J. "Occupational asthma and rhinitis due to western red cedar (*Thuja plicata*). With special reference to bronchial reactivity", *British Journal of Industrial Medicine*, 27:235, 1970.
10. Flindt, M.L.H. "Pulmonary disease due to inhalation of derivatives of *Bacillus subtilis* containing proteolytic Enzyme", *Lancet* I:1177, 1969.
11. Grenberg, M. Milne, J.F. y Watt, A. "Survey of workers exposed to dusts containing derivatives of *Bacillus Subtilis*", *British Medical Journal* 2:629, 1970.
12. Pepys and col. "Asthma due to inhaled chemical agents tolyne diisocyanate", *Clinical Allergy* 2:225, 1972.
13. Pepys J. and Co., "Asthma due to inhaled chemical agents complex salts of platinum", *Clinical Allergy*. 2:391, 1972.
14. Slavin, R.G., y Lewis, C.T.: "Enzyme Asthma: An occupational disease of laundry detergent workers", *S. Allergy*. 47:97, 1971.

ANEURISMA DE AORTA TORACICA Y ABDOMINAL Diagnóstico por tomografía computada. Reporte de un caso

Pérez Cortés, C.*; Villanueva Scrés, C.M.**; Gil, R.***

RESUMEN

Se presenta un caso raro de aneurisma de toda la aorta, segmentos torácico y abdominal hasta su bifurcación, en una mujer de 27 años de edad con síndrome de Marfan. La imagen de la radiografía de tórax demostró opacidad homogénea en el pulmón izquierdo con desplazamiento del mediastino hacia el mismo lado. En la tomografía computada se identificó la presencia de aneurisma de todo el trayecto de la aorta. Evitando la punción ante la sospecha de neoplasia que pudo haber sido de consecuencias graves.

INTRODUCCION

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico dominante, en el que existe un desorden en el metabolismo del tejido conjuntivo (colágena elastina) descrito por primera vez por Parker y Have en 1945.^{8, 10}

En los casos estudiados las manifestaciones de este síndrome son detectadas ocasionalmente durante la infancia, retardando el diagnóstico que repercute en el pronóstico del paciente, debido a que las complicaciones cardiovasculares ocasionan la muerte en pacientes jóvenes, como es el caso del aneurisma disecante de aorta.

Se reporta un caso extraordinario de aneurisma de aorta con disección del mismo de evolución rápida.

RESUMEN DE HISTORIA CLINICA

Paciente femenina de 27 años de edad con padre muerto por ruptura de aneurisma de aorta; un her-

SUMMARY

This paper present the case of a patient with syndrome of Marfan and aortic aneurysm in thoracic and abdominal segments. Simple radiological findings were homogeneous opacity of left lung and displacement of mediastinum to the same side. Computed tomography proved total aortic aneurysm.

mano con fenotipo similar. Se diagnosticó hace 4 años síndrome de Marfan.

Cursa con evolución de un año, manifestada por disnea progresiva, actualmente de medianos esfuerzos, y tumoración supraclavicular izquierda la cual ha aumentado de tamaño.

A la exploración física presenta peso de 49 kg, talla 162 cm. Subluxación de cristalino de ojo derecho y luxación del izquierdo, iridodonesis. En tórax, tumoración supraesternal y supraclavicular izquierda pulsátil, ausencia de ruidos respiratorios en pulmón izquierdo. En extremidades, aumento en la longitud de éstas de predominio en las superiores, aracnodactilia.

Es enviada al servicio de radiodiagnóstico, con la impresión clínica de neoplasia pulmonar, para realizar punción para biopsia por aspiración. Se valoró el expediente radiológico, encontrándose en la telerradiografía de tórax opacidad homogénea del pulmón izquierdo, desplazamiento mediastinal hacia el mismo lado, lo cual sugirió la posibilidad de atelectasia (*Fig. 1*). La proyección lateral demostró la opacidad descrita localizada posteriormente (*Fig. 2*).

En base a estos datos se decidió realizar tomogra-

* Médico radiólogo. Instituto Nacional de Cancerología.
** Médico radiólogo. Hospital de Especialidades, C.M. La Raza IMSS.
*** Residente de Medicina Oncológica y Radioterapia. Instituto Nacional de Cancerología.

fía computada (simple y contrastada) en la que se demostró una tumoración redondeada con reforzamiento en su interior de 10 cm de diámetro, con una zona hipodensa en su periferia que corresponde a un trombo en la pared de la aorta torácica (Fig. 3).

Dicha lesión se localizó desde la emergencia de la aorta, realizándose cortes hasta el abdomen, notando que la dilatación persistía midiendo 15 cm de diámetro con aumento en el trombo de la pared y presencia de calcificación de la pared del vaso en el cor-

te realizado a nivel del hígado (Fig. 4). El aneurisma persistió hasta la bifurcación de la aorta.

En la paciente estudiada encontramos manifestaciones oculares y esqueléticas descritas previamente. Un año antes inicia sintomatología de evolución progresiva y, en los estudios convencionales, se sospechó neoplasia pulmonar por lo que se solicitó punción. Se decidió realizar TC como parte del protocolo de neoplasias pulmonares, evitando la punción que hubiera sido de consecuencias graves.

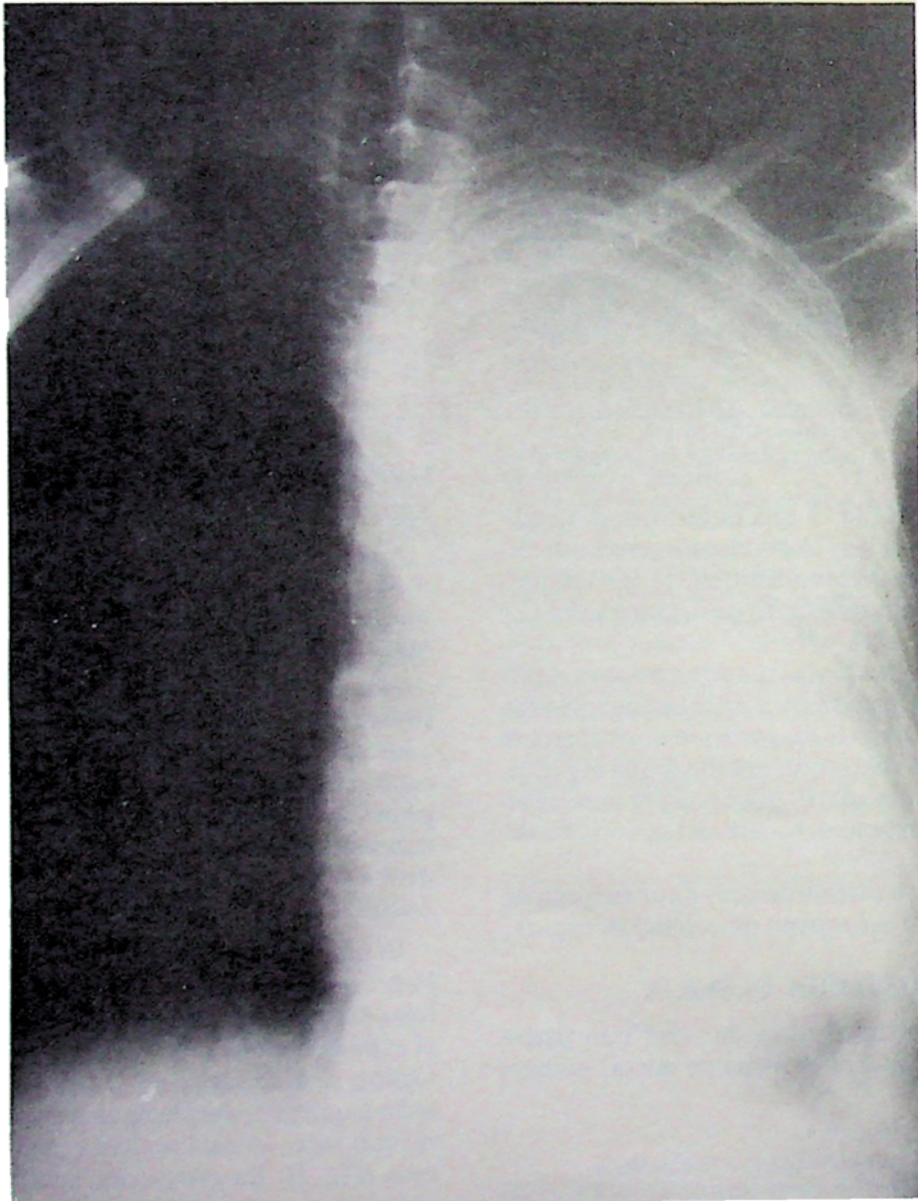


Figura 1. Telerradiografía de tórax con opacidad homogénea del pulmón izquierdo y desplazamiento mediastinal hacia el mismo lado, que sugiere la posibilidad de atelectasia.

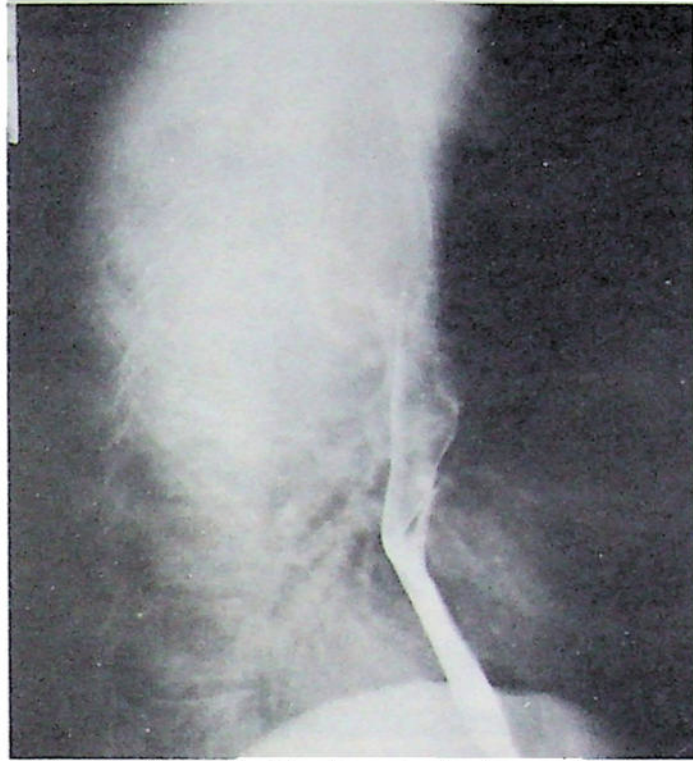


Figura 2. Proyección lateral que muestra la opacidad observada en la **figura 1**.

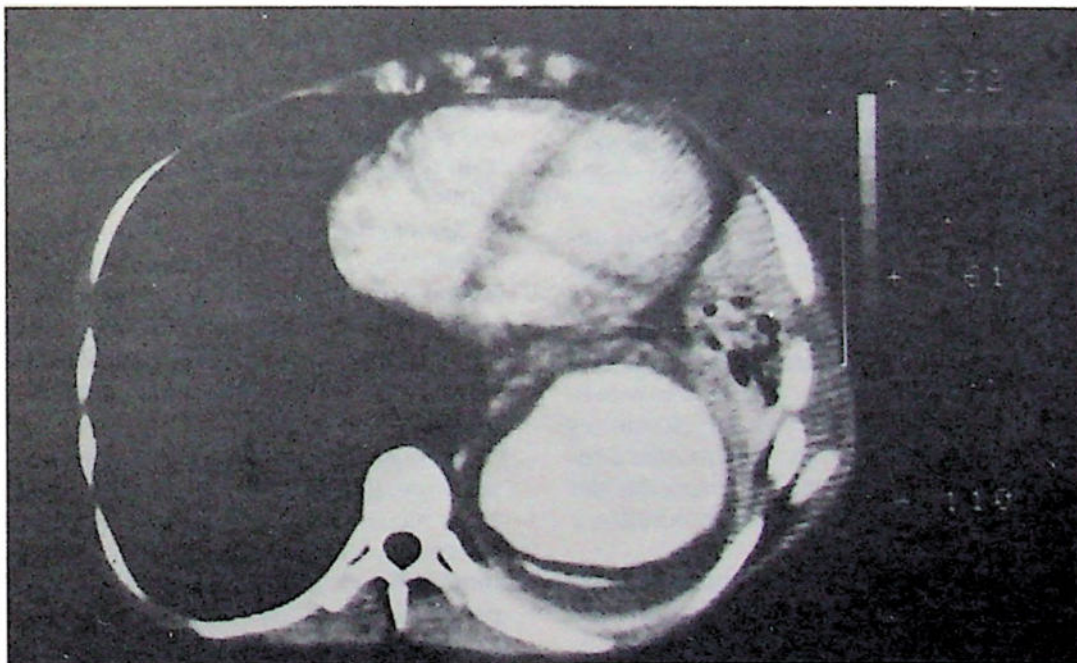


Figura 3. Tomografía computada donde se observa tumoración redondeada con reforzamiento en su interior y una zona hipodensa en la periferia que corresponde a un trombo en la pared de la aorta torácica.

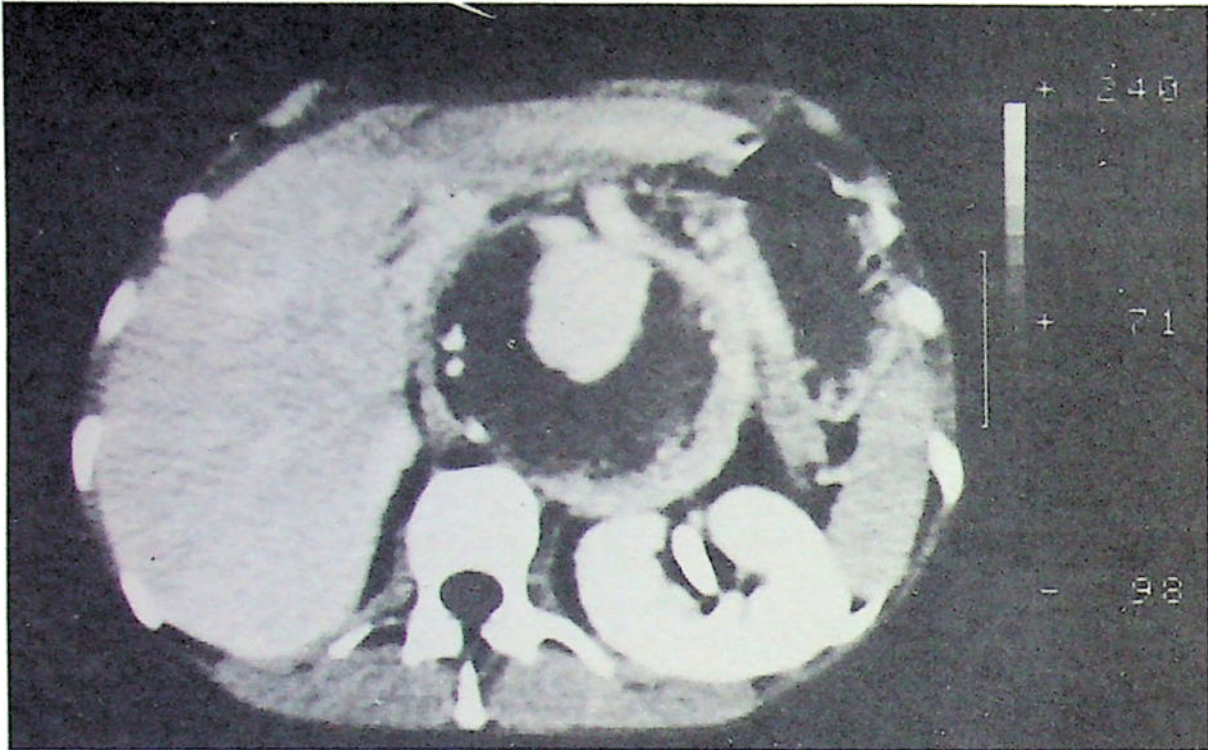


Figura 4. Estudio tomográfico a nivel del hígado, con aumento de volumen del trombo de la pared y calcificación de la pared del vaso.

DISCUSION

El síndrome de Marfan es una enfermedad que se presenta en 4 a 6 personas por cada 100,000 habitantes.

Las expresiones clínicas de este síndrome son variables. La forma clásica de presentación se encuentra asociada a manifestaciones oculares que consisten en luxaciones y subluxaciones del cristalino. El 60% de los pacientes cursan, además, con iridodonesis y secundariamente con miopía y desprendimiento de la retina⁸.

Las manifestaciones cardiovasculares se presentan en el 90% de los pacientes y se caracterizan por una dilatación aneurismática de aorta, principalmente la ascendente y, consecuentemente, manifestaciones valvulares mitral y aórtica, con la concomitante repercusión a cavidades cardíacas. La disección del aneurisma es una complicación frecuente con ruptura del mismo⁴.

Las manifestaciones esqueléticas se encuentran en una alta incidencia de los casos reportados, predominando la aracnodactilia. El incremento en la longitud del primer dedo de manos, fue un signo frecuente que hizo sospechar el diagnóstico de síndrome de Marfan^{7, 10}.

Estos pacientes cursan, además, con un aumento en la longitud de los huesos largos, de predominio en las extremidades superiores y deformaciones torácicas como el *pectus excavatum* más común o *pectus carinatum*, escoliosis toracolumbar, la cual es más evidente en la adolescencia, y laxitud de articulaciones⁹.

Manifestaciones menos comunes son las pulmonares como el neumotórax espontáneo, enfisema buloso u otras anomalías congénitas. Es frecuente encontrar en estos pacientes reducción de la capacidad total pulmonar y volumen residual relacionado con la xifoescoliosis. La hernia inguinal recurrente se reporta en pocos casos.

La importancia de obtener un diagnóstico a la mayor brevedad posible, realizando estudio integral de estos pacientes, es necesario ya que las complicaciones cardiovasculares ocasionan un alto índice de morbimortalidad. La mayoría de estos pacientes viven en promedio hasta los 32 años de edad y el 95% de estos mueren por complicaciones cardiovasculares⁴. Una de las complicaciones más frecuentes es el aneurisma disecante de aorta, cuya aparición puede ser retardada mediante la administración de me-

dicamentos que disminuyen la contractilidad cardiaca, como el propanolol o reserpina, disminuyendo el índice de mortalidad en los pacientes estudiados^{3, 5}.

En nuestro caso, es indiscutible que la presencia de opacidad homogénea en el pulmón izquierdo no hizo pensar, de inicio, en aneurisma de aorta. Los diagnósticos diferenciales de atelectasia fueron planteados. Aunque el conocimiento de cursar con síndrome de Marfan orientó la posibilidad diagnóstica durante los rastreos por tomografía computada. Demostrándose de manera evidente el aneurisma desecante de aorta en todo su trayecto, por lo que consideramos el caso de gran interés.

En la actualidad, la TC es un procedimiento diagnóstico que nos permite tener una adecuada información de manifestaciones cardiovasculares, como es el caso de aneurisma de aorta y las complicaciones de éste, debido a que localiza el sitio, tamaño, grado de dilatación, presencia de calcificaciones¹. El estudio se realiza simple y contrastado, con un estudio dinámico que aporta mayor información ante la sospecha de disección del aneurisma, demostrando la presencia de trombos intramurales, desplazamiento y erosión de estructuras adyacentes. En el caso de existir disección, se demuestra un doble canal que corresponde a la luz del vaso y presencia de trombo en la pared del mismo. En los casos en que existe la sospecha clínica de ruptura de aneurisma, la TC localiza la presencia y extensión del mismo.

CONCLUSIONES

Consideramos que en los pacientes en que se tiene la impresión diagnóstica de neoplasia en tórax, la tomografía computada debe formar parte del proto-

colo de estudio, antes de realizar punción para biopsia por aspiración.

Los pacientes que cursan con síndrome de Marfan deben realizarse un diagnóstico integral en el menor lapso de tiempo, evitando así complicaciones fatales.

En estos pacientes la tomografía computada debe formar parte del estudio, con el fin de demostrar lesiones de aorta, realizándose este estudio en forma periódica.

BIBLIOGRAFIA

1. Egan J, Thomas H, Neman H. "Computed Tomography in the diagnosis of aneurysm dissection or traumatic injury", *Radiology* 1980; 136: 141-146.
2. Godwin J, Herfkens R, Skioldebrand C, Federle P. "Evaluation of dissections and aneurysm of the thoracic aorta by conventional and dynamic CT scanning", *Radiology* 1980; 136: 125-133.
3. Halpern L, Char F, Murdoch J. "A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan Syndrome with data on survivorship without treatment", *Hopkins Med. J.* 1971; 128: 123-129.
4. Kunz R, Russell V. "Marfan's Syndrome presenting as a type 3 aortic dissection", *Chest* 1985; 88: 463-465.
5. Murdoch J, Walker A, Halpern L. "Life expectancy and causes of death in the Marfan Syndrome", *New England J Of Med* 1972; 13: 804-808.
6. Machida K, Tasaka A. "TC patens of mural thrombus in aortic aneurysm", *J Compt. Assist. Tomogr.* 1980; 840-842.
7. Pyeritz E, McKusick A. "The Marfan syndrome diagnosis and management", *New England J Of Med.* 1979; 7: 772-777.
8. Rosen A, Korobkin M, Silverman M. "CT diagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysm", *Am J Roentgenol* 1984; 143: 265-268.
9. Roswell E. "The metacarpal index", *Arch of Intern Med* 1964; 113: 248-254.
10. Steinberg I. "A simple Screening test for the Marfan Syndrome", *Am J Roentgenol Radium The Nucl Med* 1966; 97: 118-124.
11. Wolk A, Pashar H, Leibowitz H. "Computerized Tomography in the diagnosis of abdominal aneurysm", *Surg. Gynecol Obstet* 1981; 153: 229-232.

FIBROSIS PULMONAR COMO MANIFESTACION INICIAL DE ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA

Islas Andrade, S.*; Calva, César*; Padua, Antonio**; Frati, A.*; Lifshitz, A.***

RESUMEN

La fibrosis pulmonar, como manifestación inicial de esclerosis sistémica progresiva, se ha informado en pocos casos. Presentamos el caso de una mujer con esclerosis sistémica progresiva en la que la fibrosis pulmonar fue aparentemente la afección inicial, y queremos llamar la atención ante la presencia de un enfermo con fibrosis pulmonar de causa no conocida para que se investigue, entre otras, a la esclerosis sistémica progresiva como origen de la neumopatía.

SUMMARY

Interstitial lung disease like initial manifestation of progressive systemic sclerosis is rare. We present the case of a woman with pulmonary fibrosis and PSS apparently initial. Interstitial lung disease of unknown cause could be secondary to progressive systemic sclerosis.

INTRODUCCION

La esclerosis sistémica progresiva (ESP) es una enfermedad generalizada del tejido conectivo, de causa desconocida, caracterizada por depósito de material fibroso en la piel y en otros órganos¹.

Si bien la afección de la piel es una característica de la enfermedad y suele presentarse varios años antes de compromiso visceral, la sobrevida de los pacientes se ve determinada por la extensión a riñón, corazón o pulmón^{2, 3}.

La participación pulmonar es frecuente; y origina alteraciones en las pruebas de función respiratoria en las que se aprecia un patrón restrictivo con disminución de la capacidad vital; los cambios radiológicos revelan infiltrado intersticial bilateral y ocasionalmente datos de hipertensión pulmonar. En algunos casos, se ha reportado aire subdiafragmático debido a la ruptura de un quiste intestinal secundario a neumatosis intestinal.

La sobrevida a 5 años, en presencia de signos clínicos de enfermedad pulmonar, sin afección cardiaca o renal, ha sido de 46%². Las alteraciones pulmonares asociadas con ESP, incluyen fibrosis intersticial, vasculitis y derrame pleural^{3, 5}.

Pocos casos en la literatura mencionan que las manifestaciones pulmonares precedan a las cutáneas o las que ocurren en otros sitios^{6, 8}.

Informamos de un caso de ESP, en el cual la fibrosis pulmonar aparentemente fue la alteración inicial.

CASO CLINICO

Mujer de 64 años, con antecedente de tabaquismo por espacio de 45 años, fumando 2 o 3 cigarrillos al día. A finales de 1985, inició disnea progresiva sin ortopnea, tos inicialmente seca y 4 meses después con expectoración mucosa, mucopurulenta y ocasionalmente hemoptoica. La exploración física reveló estertores crepitantes bilaterales, área cardiaca con taquicardia, y cianosis ungueal. Su estudio radiográfico mostró un patrón intersticial difuso. Fue tratada con penicilina, cefalosporina y prednisona, con lo que cedieron la tos y la expectoración, pero persistió la disnea. En marzo de 1986, por la posibilidad de fibrosis pulmonar, se le efectuó búsqueda de células LE

* Departamento de Medicina Interna del Centro Médico la Raza IMSS.

** Médico Adscrito al Departamento de Neumología del Hospital General del Centro Médico la Raza IMSS.

*** Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional IMSS.

y anticuerpos antimúsculo liso y antimitocondria, que fueron negativos. Las pruebas de función respiratoria mostraron un patrón mixto, restrictivo severo y obstructivo de vías aéreas. En abril de 1986 se le efectuó biopsia pulmonar a cielo abierto, que demostró fibrosis pulmonar. Desde el mes de febrero, había iniciado cambios cutáneos con endurecimiento acral progresivo, artralgias de medianas articulaciones y ataque al estado general, con persistencia de la disnea. Fue hospitalizada en el mes de julio de ese año para completar su estudio. Se le efectuó biopsia de piel, que fue compatible con esclerodermia por fibrosis moderada de la piel que se extendía focalmente a tejido subcutáneo con atrapamiento de anexos. Sus exámenes inmunológicos resultaron ahora positivos con anticuerpos antinucleares 1:64, patrón moteado fino, ENA negativo, anti-DNA 4 u. y Waller Rose 40 u.

El esofagograma mostró un esófago con dilatación persistente, escasas ondas primarias en la fluoroscopia, principalmente en sus tercios medio e inferior, apareciendo en ese último algunas ondas terciarias. Las radiografías de manos sólo revelaron osteopenia.

Actualmente, está en tratamiento con D-penicilamina y prednisona.

DISCUSION

La ESP es una enfermedad de la colágena, generalizada, que frecuentemente afecta al pulmón en forma tardía. La presentación de signos y síntomas pulmonares como manifestación inicial antes de la enfermedad en piel, es rara; sin embargo, se han informado ya tres casos, en 1952⁶, 1978⁷ y 1979⁸, con este hallazgo; la afección pulmonar fue rápida y severa, condicionando en uno de ellos⁷, deterioro impor-

tante de la función respiratoria al momento de reportarse.

Nuestro caso es interesante, ya que al iniciarse la sintomatología respiratoria no había cambios cutáneos evidentes y sus exámenes inmunológicos fueron negativos. Posteriormente, aparecieron cambios en piel, y luego de corroborarse el daño pulmonar y cutáneo por estudio histopatológico, sus exámenes inmunológicos se tornaron positivos, apoyando la impresión de afección sistémica. No se encontró daño renal ni cardíaco, y el compromiso esofágico fue incipiente.

Con base en informes previos, y por la evolución del presente caso, es evidente el mal pronóstico para la vida de estos pacientes, pese al empleo de esteroides, inmunosupresores y, en nuestro caso, D-penicilamina, de la cual poco se sabe acerca de los beneficios que aporte en la ESP, con afección pulmonar.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodman GP. "Progressive systemic sclerosis (scleroderma)". In Mc Carty DJ Jr ed, *Arthritis and allied conditions*. 9th ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1979: 762-809.
2. Medsger TA Jr. "Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factor in 309 patients". *Ann Intern Med* 1971; 77: 369-76.
3. Rossi GA. "Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with PSS". *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131: 612-17.
4. Sackner MA. "The pathophysiology of scleroderma involving the heart and respiratory system". *Ann Intern Med* 1964; 60: 611.
5. Weaver L. "Pulmonary scleroderma". *Dis Chest* 1968; 54: 490-8.
6. Hayman LD. "Pulmonary fibrosis in generalized scleroderma". *Dis Chest* 1952; 21: 691-704.
7. Olson DS. "Case report: progressive systemic sclerosis presenting as interstitial pulmonary fibrosis". *Postgrad Med* 1978; 64: 173-5.
8. Bettmann MA. "Rapid onset of lung involvement in systemic sclerosis". *Chest* 1979; 75: 509-10.

HEMODILUCION DE GRAN VOLUMEN EN ERITROCITOSIS SECUNDARIA

Chávez Negrete, A.*; Amato Martínez, D.**; Argüero Sánchez, R.***;
Eratí Munari, A.*; Hurtado Figueroa, R.****

RESUMEN

Se presentan los resultados obtenidos del estudio de un grupo de 20 pacientes con eritrocitosis secundaria por EPOC, en quienes se efectuó hemodilución intencionada. Se analizan los efectos secundarios vistos con la sangría tradicional en comparación a los observados con la sangría isovolémica o hemodilución, así como las ventajas que pueden alcanzarse con la utilización de este método.

INTRODUCCION

La hemodilución o sangría isovolémica es un procedimiento que mejora las condiciones reológicas, ya que al sustituir la masa globular por soluciones coloidsmóticamente similares al plasma, disminuye la viscosidad sanguínea y mejora la perfusión tisular¹. Se ha utilizado con éxito para disminuir la necesidad de transfusiones durante la cirugía².

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cursa con frecuencia con eritrocitosis e hiperviscosidad que condicionan trastornos en la circulación periférica y central³, trombosis e isquemia tisular.⁴

Para el tratamiento de la eritrocitosis secundaria se ha utilizado, tradicionalmente, la sangría y la oxigenoterapia, pero la primera se ha asociado con severos trastornos, tales como hipotensión arterial, infarto del miocardio e incluso estado de choque⁵ y, necesariamente, debe ser de un volumen reducido

SUMMARY

We studied a group of 20 patients with COPD and secondary erythrocytosis. In this group we performed hemodilution. Analysis of results and secondary effects compared between traditional bleeding treatment and hemodilution are commented, with special emphasis over advantages getting with this method.

(por lo general inferior a 600 ml). La oxigenoterapia mejora la calidad de vida de los enfermos⁶, pero es insuficiente para resolver la eritrocitosis.

Existe poca experiencia en el tratamiento de la EPOC con hemodilución, las series reportadas son de pocos casos y aunque los resultados han sido satisfactorios y sin complicaciones, la exanguinación fue, en general moderada, de 1500 ml o inferior⁷⁻¹⁰.

El objetivo de esta comunicación es enfatizar la utilidad de la exanguinación en el tratamiento de la eritrocitosis secundaria, comunicar los resultados del procedimiento e informar las modificaciones en el gasto cardíaco y los electrolitos séricos en algunos de ellos.

PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron 20 pacientes, 4 del sexo femenino y 16 del masculino, de 33 a 65 años de edad (promedio 47.8 años), con eritrocitosis secundaria a EPOC, debida a tabaquismo (16 casos) y bronquitis crónica de otras causas. Todos ellos presentaban alteraciones clínicas, radiográficas y funcionales respiratorias características del diagnóstico y todos tenían más de 58 ml/dl de valor hematocrito.

Se practicó hemodilución con la técnica descrita⁸,

* Departamento de Medicina Interna.

** Unidad Metabólica.

*** Departamento de Cirugía Cardiorrespiratoria.

**** Departamento de Cardiología.

Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS.

que en resumen consistió en una exanguinación calculada para obtener una reducción del valor hematocrito del 30% del valor inicial, y la infusión simultánea de dextrans 40 (PM 40,000) al 10% en solución glucosada al 5%. El volumen a exanguinar se calculó con la fórmula de Bourke y Smith¹⁹:

$$L = (kg \times K) (Hti - Htd) \frac{(3-Hti + Htd)}{2}$$

Donde L es la cantidad a exanguinar; kg el peso corporal en kilogramos, K una constante que es de 60 en obesos, 65 en delgados y 70 en sujetos con peso normal; Hti es el valor hematocrito inicial dividido entre 100 y Htd el hematocrito deseado dividido entre 100.

Para la extracción se canalizó la vena de un brazo y, por otra vena, en el otro brazo, se infundió la solución de dextrans.

En todos los pacientes se midieron antes e inmediatamente después del procedimiento los siguientes parámetros: tensión arterial, frecuencia cardiaca, valor hematocrito de sangre venosa. En 16 pacientes, además, se practicó gasometría arterial y venosa con

un aparato "pH/blood gas analyser 813" (Instrumentation Laboratory). En cinco casos se midió gasto cardiaco, fracción de expulsión y el índice cardiaco por medio de un ecocardiógrafo mdo MS Thoshiba SSH10 con transductor de 2.25 M HZ.

En 6 individuos también se midieron calcio, fósforo, sodio, potasio y creatinina séricos, antes y cuatro horas después de terminada la hemodilución.

Los pacientes estaban enterados del procedimiento y sus riesgos y lo aceptaron por escrito. Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó la T de Student emparejada de dos colas y se consideró significativa una $P < 0.05$.

RESULTADOS

La hemoglobina inicial fue de 21.02 ± 2.4 mg/dl y el hematocrito de 64.4 ± 4.6 ml/dl. El promedio de la exanguinación fue de 2,214.6 ml (1,500 a 3,150 ml) y se observó un descenso de la hemoglobina a 16.35 ± 1.5 mg/dl y el hematocrito a 48.6 ± 6.6 ml/dl. (cuadro I). La reducción obtenida, respecto a la cifra inicial, de hemoglobina y hematocrito fue de 22.2 y 24.6% respectivamente.

Cuadro I
Volumen sanguíneo extraído con hemodilución.
Valores de hemoglobina (HB) y hematocrito (HT) antes y después de la exanguinación

Antes HB - HT (g/dl) (ml/dl)		Después HB HT (g/dl) (ml/dl)		Volumen Exanguinado (ml)
20.5	64	15.7	53	2,250
20.6	68	16.6	54	2,660
20.5	68	15.6	51	2,700
19.1	60	16.6	55	2,000
19.3	64	16.9	53	2,250
21.3	66	16.5	54	1,620
17.6	59	14.7	49	1,500
24.1	73	15.4	48	1,800
20.6	64	16.2	50	1,800
20.9	65	16.6	50	2,400
23.8	78	18.8	60	2,300
19.8	64	15.8	50	2,700
19.0	57	13.0	40	1,900
21.2	66	17.6	53	2,300
20.0	61	14.0	39	2,861
21.	63	14.3	43	3,105
21.	63	13.0	37	1,870
22.	64	15.0	43	2,811
22	66	14	42	2,425
20	62	12.3	37	2,640
21.02	64.7	16.35	48.3	2,214.6 X
2.4	4.5	1.54	6.6	439.1 \pm SD

La tensión arterial y la frecuencia cardiaca no se modificaron al término del procedimiento, pero 24 horas después se observó una disminución significativa ($p < 0.001$) de la tensión arterial sistólica y diastólica, mientras que la frecuencia cardiaca no se modificó (*cuadro 2*).

Los gases arteriales no sufrieron cambios importantes con la hemodilución (*cuadro 3*), en cambio se observó un incremento significativo ($P < 0.05$) del gasto cardiaco inicial de 7.12 ± 1.31 al gasto final de 7.64 ± 2.0 l/minuto y del índice cardiaco de $3.73 \pm$

1.0 a 4.05 ± 1.0 l/m² inicial y final respectivamente, aunque la fracción de expulsión no se modificó significativamente (*cuadro 4*).

La creatinina, sodio, potasio y fósforo séricos no sufrieron variaciones importantes, en cambio el calcio sérico descendió significativamente, de 9.1 ± 0.36 inicial a 6.37 ± 0.71 mg/dl al final (*cuadro 5*).

En cuatro casos se presentaron calambres durante o después del procedimiento que corrigieron con la aplicación de gluconato de calcio intravenoso. No se detectaron otros efectos adversos.

Cuadro 2
Efecto de la hemodilución en la tensión arterial y la frecuencia cardiaca una hora y 24 horas después de terminado el procedimiento.

Tensión arterial (sistólica/diastólica) (mm Hg)			Frecuencia cardiaca (latidos/min)		
0	1 h	24 h	0	1 h	24 h
140/90	160/95	120/80	77	75	-
150/100	145/90	120/80	80	72	80
130/90	130/110	110/90	95	84	92
150/100	150/100	130/90	80	88	80
160/110	150/105	120/80	80	80	88
160/110	-	110/75	-	-	-
110/80	120/80	120/80	86	74	80
130/90	130/90	-	104	100	-
140/100	140/90	140/90	58	62	64
140/90	140/90	120/70	70	86	90
120/90	110/60	120/80	96	60	80
130/60	120/80	100/70	-	-	-
138/80	100/70	110/80	80	100	-
90/60	140/95	130/94	77	104	92
150/120	160/120	110/80	92	106	96
140/110	130/80	110/80	84	84	92
140/90	160/100	120/100	72	100	84
160/120	230/170	125/90	84	85	88
200/160	150/110	-	-	-	-
150/120	-	-	-	-	-
141.6/100.5 22.7/ 21.2	142.5/96.4 27.8/23.6	118.9/83.1 9.9/ 8.5	81.6 11.0	86.2 14.7	86.9 X 9.0 ± SD

*VS valor inicial $P < 0.001$

Cuadro 3
Gasometría arterial antes y después de la hemodilución en 16 individuos

	<i>Antes</i>	<i>1 h después</i>	<i>P</i>
pH	7.38 ± 0.6	7.38 ± 0.4	NS
PO ₂ (mmHg)	50.1 ± 12.1	51.7 ± 15.05	NS
PCO ₂ (mmHg)	40.4 ± 6.25	40.8 ± 7.2	NS
CO ₂ t (mmHg)	24.1 ± 3.2	24.9 ± 4.4	NS
HCO ₃ (mEq/l)	22.7 ± 3.1	23.7 ± 4.2	NS
SO (%)	85.1 ± 8.7	86.1 ± 9.5	NS
NS = no significativa SO = saturación de O ₂ NS = no significativa			

Cuadro 4
Medidas de punción ventricular izquierda antes y después de la hemodilución en 5 individuos

<i>Gasto cardiaco (l/min)</i>	<i>Indice cardiaco (l/m²s.c.)</i>	<i>Fracción expulsión (%)</i>	<i>Gasto cardiaco (l/min)</i>	<i>Indice cardiaco (l/m²sc)</i>	<i>Fracción-expulsión (%)</i>
5.3	3.08	87	10.0	5.83	84
8.8	5.14	69	9.06	5.29	77
6.6	2.35	80	6.74	2.40	84
7.8	4.38	78	4.78	2.68	72
5.8	3.5	86	6.7	3.6	86
<hr/>					
7.12 ± 1.3	3.73 ± 1	78.5 ± 6.4	7.64 ± 2*	4.05 ± 1.5*	79.2 ± 5 X ± SD

*P = 0.05 VS valor inicial.

Cuadro 5
Repercusión de la hemodilución sobre los niveles séricos de algunos electrolitos

	<i>Antes n = 6</i>	<i>24 h después n = 6</i>
CALCIO (mg%)	9.1 ± .36	6.37 ± .71*
FOSFORO (mg%)	3.5 ± .84	2.5 ± .96
SODIO (mEq/l)	140.7 ± 3.9	136 ± 4
POTASIO (mEq/l)	4.5 ± .36	4.1 ± .5

*Vs Valor Inicial P < 0.01.

DISCUSION

La presión parcial de oxígeno en el aire ambiente está en relación inversa con la altura sobre el nivel del mar; conforme ésta aumenta también disminuye significativamente la PaO_2 y la saturación arterial de oxígeno¹². La concentración de hemoglobina y la masa eritrocítica está en relación inversa con la saturación arterial de oxígeno y directa con la altura.¹³

En la ciudad de México (2240 m de altura sobre el nivel del mar)¹³ las cifras de hemoglobina tienden a ser mayores que a nivel del mar, por lo que los pacientes con EPOC tienen cifras de valor hematocrito más altas que las encontradas a menor altitud.

En los pacientes con enfermedad pulmonar, la eritrocitosis agrega una carga al corazón. En un estudio¹⁴, 53% de los enfermos con valor porcentual hematocrito superior a 54 tuvieron insuficiencia cardíaca derecha, mientras que sólo 16.4% de los pacientes con hematocrito inferior la tuvieron.

En perros se ha demostrado el efecto aislado de las variaciones del valor hematocrito¹⁵. Conforme éste aumenta, se elevan las resistencias vasculares pulmonares y disminuye el gasto cardíaco. La hiperviscosidad sanguínea favorece hipertrofia miocárdica¹⁶, infarto del miocardio¹⁷, y cerebral¹⁶.

Al disminuir el hematocrito con flebotomía tradicional sin reemplazar el volumen intravascular, se puede ocasionar hipotensión grave, infarto del miocardio e incluso la muerte⁵.

El reemplazo del volumen extraído con soluciones electrolíticas es poco efectivo, pues éstas rápidamente abandonan el espacio vascular. En cambio, las soluciones con dextrán permanecen en el interior de los vasos más de seis horas, tiempo suficiente para evitar trastornos cardiovasculares¹⁹.

En nuestros casos, no hubo alteraciones en la frecuencia cardíaca ni en la tensión arterial durante o poco tiempo después de la exanguinación de 2,214 ml en promedio. La disminución de la tensión arterial, 24 h después de la hemodilución, puede atribuirse a la disminución paulatina del volumen circulante y a la reducción de la viscosidad sanguínea. Esta no se midió, pero seguramente disminuyó, como ha sido observado por otros autores²⁰. En las primeras horas, después de la hemodilución, se ha demostrado disminución de las resistencias vasculares periféricas⁹, y aunque este factor tampoco se evaluó, también pudo contribuir a la disminución de la tensión arterial.

La disminución de la viscosidad sanguínea mejora la perfusión tisular, el transporte de oxígeno y el gasto cardíaco³.

En el pequeño grupo estudiado, el gasto y el índice cardíacos aumentaron significativamente con la hemodilución; sin embargo, la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo no se modificó, lo que sugiere un aumento en el retorno venoso. Esto puede deberse a disminución de la viscosidad o de las resistencias vasculares pulmonares.

Shah y cols. demostraron reducción de las resistencias vasculares pulmonares con la hemodilución⁹.

La gasometría arterial no se modificó después del procedimiento; sin embargo, todos los pacientes menos uno, refirieron mejoría de la disnea durante el reposo y el ejercicio después de la hemodilución. Danielson demostró que los requerimientos terapéuticos de oxígeno eran menores después de la hemodilución⁸. A excepción del calcio sérico, en este estudio no se observaron alteraciones significativas de los niveles de electrolitos séricos. Cuando la hemodilución se realiza con soluciones salinas, se causa elevación de las concentraciones séricas de sodio². El descenso del calcio sérico después del procedimiento se puede atribuir a la extracción de las proteínas plasmáticas; probablemente esta fue la causa de los calambres que presentaron algunos pacientes.

La sangría isovolémica permite una gran extracción de masa eritrocítica y logra disminuir el valor hematocrito a cifras que difícilmente se alcanzarían con la sangría hipovolémica tradicional. Con ésta, al extraer 500 a 700 ml de sangre, se obtiene un descenso promedio de la hemoglobina de aproximadamente 2.1 D/dl, mientras que en el presente estudio se obtuvo un descenso promedio de la hemoglobina de 4.67 g/dl; por lo tanto, es de esperarse que los efectos benéficos de la exanguinación con hemodilución sean más prolongados que con la sangría hipovolémica; sin embargo, no hay estudios que demuestren este hecho.

Estos resultados muestran que la hemodilución, como terapia suplementaria en los enfermos con EPOC, es un procedimiento seguro, sin importantes efectos secundarios, que permite la extracción de grandes volúmenes de sangre, con disminución importante del hematocrito y mejoría del gasto cardíaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Hint, H. "The pharmacology of dextran and physiological background for the clinical use of rhocomacrodex and macrodex", *Acta Anesthesiol. Belg.* 1968; 2: 119-138.

2. Lilleaasen, P. y Stokke O.: "Moderate and Extreme Hemodilution in open-heart surgery: fluid balance and acid base studies". *Ann. Thor. Surg* 1978; 25: 128-133.
3. LeVeen H.H.; Ip, M. y Ahmed, N.: "Lowering Blood Viscosity to overcome vascular resistance". *Surg. Gynecol Obstet.* 1980; 150: 139-149.
4. Dintenfass, L.: "Rheological approach to thrombosis and atherosclerosis". *Angiology* 1964; 15: 333-343.
5. Kiraly, J.F.; Feldman, J.E. y Wheby, M.S.: "Hazards of phlebotomy in polycythemic patients with cardiovascular disease". *JAMA* 1976; 236: 2080-2081.
6. Tirilapur, V.G. y Mir, M.A.: "Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease". *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 125-230.
7. Gregory, R.J.: "The rapid lowering of haematocrit by exchange transfusion of rheomacrodex dextran 40." *Acta Med. Scand.* 1971; 198: 551-554.
8. Danielson, M. y Nordenstrom, J.: "Isovolemic hemodilution in erythrocytosis secondary to chronic obstructive lung disease". *Acta Med. Scand.* 1979; 206: 327-332.
9. Shah, D.M.; Powers, S.R.; Barnard, H.R. y Col.: "Increased Oxygen Uptake following phlebotomy and simultaneous fluid replacement in polycythemic patients". *Surgery* 1980; 88: 686-692.
10. Saumarez, R.C. y Gregory R.J.: "Exchange transfusion in polycythaemic: international hemodilution". *Bibliothca. Haemat.* 1975; 41: 278-293.
11. Bourke, D.L. y Smith T.C.: "Estimating allowable hemodilution, *Anesthesiology* 1974; 41: 609-612.
12. Bojalil, B.M.: "Estudios de ventilación pulmonar de gases y pH en sangre arterial en sujetos sanos en la ciudad de México. (sujetos estabilizados)". *Neumol. Cir. Tórax. Méx.* 1972; 33: 133-138.
13. Stradling, J.R. y Lane D.I.: "Development of secondary polycythaemia in chronic airways obstruction". *Thorax* 1981; 36: 321-325.
14. Renzetti, A.D.; Moclement, J.H. y Litt, B.D.: "The veterans administration cooperative study of pulmonary function". *Am. J. Med.* 1966; 41: 115-129.
15. Devereux, R.B.; Drayer, J.I.; Chien, S. Y Col: "Whole blood viscosity as a determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension". *Am. J. Cardiol.* 1984; 54: 592-595.
16. Yeager, S.B. y Freed M.D.: "Myocardial infarction as a Manifestation of polycythemia in cyanotic heart disease". *Am. J. Cardiol.* 1984; 53: 952-953.
17. Ott, E.O.; Lechner, H. y Aranibar, A.: "High blood viscosity syndrome in cerebral infarction". *Stroke* 1974; 5: 330-333.
18. Emmrich, P.; Bumann, W. y Stedale, U.: "Studies on the kinetics and renal excretion of low and high molecular weight dextrans in preterm babies newborns and young infants". *Europ. J. Pediat.* 1977; 125: 181-190.
19. Dormandy, J.A.: "Mechanical and engineering problems of blood viscosity". *Biomed. Eng.* 1974; 9: 284-303.
20. Napier, J.A.F. y Janowska-wieczorec, A.: "Erythropoietin measurement in the differential diagnosis of polycythaemia". *Br. J. Haematol.* 1981; 48: 393-401.

LA INVESTIGACION MEDICA EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS*

Pacheco, Carlos R.**

RESUMEN

El presente trabajo presenta un panorama de las investigaciones realizadas con los diferentes fármacos antituberculosos, así como de sus ventajas e inconvenientes. Se incluyen los esquemas de tratamiento reconocidos en la actualidad como de mayor eficacia.

SUMMARY

This work is a review of the different antituberculosis drugs which includes the most effective therapeutic methods.

INTRODUCCION

Antes del advenimiento de la quimioterapia, el tratamiento de la tuberculosis estaba dirigido a mejorar la resistencia del enfermo al padecimiento. Se pensaba que las dietas especiales y el reposo favorecían la respuesta inmunitaria; evitando la actividad física y utilizando la colapsoterapia (como el neumiotórax artificial), el neumoperitoneo, la toracoplastia y el plombaje, se trataba de inmovilizar el tejido pulmonar afectado y, de esta manera, disminuir el traumatismo respiratorio. Con estas medidas se esperaba lograr el máximo reposo pulmonar para favorecer la curación del órgano enfermo y, particularmente, de las cavernas. Otra medida, más radical, consistía en eliminar las partes afectadas del pulmón por medio de procedimientos quirúrgicos.

Con el advenimiento de la quimioterapia, estos métodos se han olvidado. Ahora se sabe que la resistencia de los factores propios del huésped es mínima comparada con la potencia del tratamiento farmacológico. Los bacilos tuberculosos son exterminados fundamentalmente por acción de los medicamentos.

La quimioterapia es un tratamiento estrictamente antimicrobiano, por tanto su efecto debe juzgarse no sólo por la curación anatómica de las lesiones, sino por su esterilización o bien, por la desaparición de los bacilos en el esputo.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ACCION DE LA QUIMIOTERAPIA

El efecto de la quimioterapia está influido por varios factores: bacteriológicos, farmacológicos y del medio en donde actúen los fármacos.

1. *Factores bacteriológicos.* Entre los factores bacteriológicos debe mencionarse la cantidad de bacilos, la cual varía de una lesión a otra: el número de bacilos en una caverna de tamaño mediano que se comunica con los bronquios es de alrededor de 100 millones (10^8), en tanto que en una lesión nodular encapsulada del mismo tamaño, sin comunicación bronquial, es de aproximadamente 100 bacilos (10^2). A medida que la población bacteriana es más numerosa, son mayores las probabilidades de que existan bacilos mutantes resistentes antes de iniciar el tratamiento.

Debe mencionarse también al factor metabólico; en general, los fármacos sólo pueden destruir a los microorganismos viables, es decir, cuyo metabolismo es activo y que están multiplicándose continua-

* Síntesis de los puntos más importantes del capítulo "quimioterapia" del libro de K. Toman "Tuberculosis". Detección de casos y quimioterapia, OPS. 1980.

** Director de Control de la Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio. SSA México.

mente. Pero en toda población bacteriana hay bacilos que, en ocasiones, tienen un metabolismo muy disminuido, algunos están inhibidos a causa de un pH ácido; otros permanecen en estado de latencia y proliferan ocasionalmente durante breves periodos. Estos microorganismos no son afectados por la mayor parte de los fármacos (sólo la rifampicina o la pirazinamida pueden atacarlos eficazmente y bajo ciertas condiciones). A estos bacilos se les conoce como "persistentes". Este fenómeno explica por qué no todos los bacilos mueren durante el tratamiento y por qué se eliminan bacilos fármaco-sensibles con la tos, tiempo después del tratamiento. Por esta razón, la quimioterapia estándar debe prolongarse durante 12 meses. La recaída o la reactivación endógena de la enfermedad se deben a que existen bacilos que persisten en lesiones residuales en estado de latencia durante largo tiempo.

2. *Factores del medio.* El medio donde van a actuar los fármacos puede modificar la acción de éstos, ya que no todos los agentes quimioterapéuticos tienen la capacidad de penetrar en los tejidos y en las células, así como tampoco para atravesar las membranas biológicas, incluida la barrera hematoencefálica. En los animales, los bacilos tuberculosos se encuentran dentro de los macrófagos en ciertas etapas de su desarrollo. La penetración del fármaco a través de las paredes celulares en concentraciones inhibitorias es fundamental para ejercer su acción terapéutica en gérmenes intracelulares: la isoniazida, la rifampicina y la pirazinamida, atraviesan con facilidad las membranas biológicas, en tanto que la estreptomycinina no penetra el interior de las células y, por tanto, no es eficaz contra los gérmenes intracelulares. Este fármaco ejerce su acción principalmente y con gran eficacia sobre los bacilos extracelulares. En el hombre, los bacilos de la tuberculosis son en su gran mayoría extracelulares, sobre todo los bacilos de las lesiones cavitarias.

Entre los factores bioquímicos que influyen sobre el efecto antimicrobiano del fármaco, deben mencionarse el pH del medio y la concentración del oxígeno. Con un pH neutro como el de las paredes de las cavernas, casi todos los bactericidas antituberculosos son muy eficaces. La estreptomycinina alcanza su máxima actividad en un medio extracelular ligeramente alcalino, en tanto que la pirazinamida actúa principalmente en un medio ácido, como el intracelular.

Se sabe poco acerca de los factores que originan latencia en los bacilos, pero se acepta que los microorganismos "latentes" sobreviven largo tiempo den-

tro de las células o en las zonas necróticas de lesiones antiguas encapsuladas que no están en comunicación con los bronquios. En estas áreas el pH es ácido y la presión de oxígeno es baja; la escasa cantidad de bacilos en las lesiones cerradas extrapulmonares demuestra que la concentración de oxígeno es un factor importante para el desarrollo del germen.

3. *Factores farmacológicos.* La dosificación, las combinaciones medicamentosas y el periodo de inactividad del germen, modifican la acción de los fármacos antituberculosos.

a) *Dosificación.* Es importante insistir en que los medicamentos deben administrarse a dosis suficientes para alcanzar una concentración inhibitoria en el lugar donde se encuentran los bacilos. Sin embargo, parece que no siempre es necesario mantener constante dicha concentración. Los estudios sobre la importancia de la dosificación y las concentraciones séricas de la isoniazida demostraron que la concentración máxima es lo más importante en la respuesta a este fármaco; así, 400 mg administrados una vez al día resultaron terapéuticamente superiores a la misma dosis del medicamento dividida en dos tomas con intervalo de 12 h.

b) *Combinaciones medicamentosas.* Se acepta que los regímenes terapéuticos deben incluir combinaciones de dos o más medicamentos, especialmente en la etapa inicial del tratamiento. En los pacientes cuyas lesiones contienen grandes cantidades de bacilos, el tratamiento debe incluir cuando menos dos fármacos a los que sean sensibles dichos bacilos; de otro modo, es posible que fracase el tratamiento debido a la aparición de fármaco-resistencia. Anteriormente, en los primeros días de la quimioterapia, se trataba a los pacientes con un solo medicamento; si éste fracasaba, se le sustituía por otro o se agregaban nuevos productos, uno por uno; esto originaba que los enfermos finalmente se convirtieran en pacientes crónicos con gérmenes resistentes a todos los medicamentos que habían recibido.

c) *"Periodo de inactividad"*. Los experimentos *in vitro* han demostrado que cuando los bacilos tuberculosos se exponen a un fármaco por tiempo breve (6 a 24 h), al retirar dicho fármaco y colocar los bacilos en un medio exento de medicamentos, las bacterias sobrevivientes comienzan a proliferar de nuevo después de varios días. Este lapso se conoce como "periodo de inactividad" y varía de acuerdo con el tipo, la concentración y el tiempo de exposición al medicamento. Se ha estudiado la capacidad de todos los fármacos para producir un periodo de inactivi-

dad bacilar, con el objeto de determinar si son adecuados para los tratamientos intermitentes. Sin embargo, ciertos productos no producen este fenómeno y los bacilos comienzan a proliferar apenas se retira el medicamento. Tales fármacos tienen sólo un efecto bacteriostático, por lo que no deben utilizarse de manera intermitente.

El mecanismo biológico del efecto antibacteriano de la quimioterapia requiere una investigación más profunda. Es preciso confirmar muchas hipótesis antes de poder interpretarlas como definitivas.

RESISTENCIA DEL BACILO A LOS FARMACOS ANTITUBERCULOSOS

Gracias a las observaciones clínicas y de laboratorio, y a los amplios estudios experimentales, en la actualidad se conoce bien la manera en que se desarrolla la resistencia del germen, su importancia clínica y epidemiológica y la forma en que se le puede controlar y prevenir.

El fenómeno de la resistencia se descubrió poco después de introducir la estreptomycinina en el tratamiento de la tuberculosis humana. Se observó que al administrar el medicamento, al principio del tratamiento producía una notable mejoría clínica del paciente junto con una rápida disminución en la cantidad de bacilos en el esputo. Sin embargo, se observó también que a pesar de continuar la administración del medicamento, la cantidad de bacilos aumentaba nuevamente con rapidez, deteriorándose el estado del paciente. Los bacilos aislados del esputo de pacientes que habían recibido un tratamiento de varios meses, únicamente con estreptomycinina, eran resistentes a este fármaco; es decir, los bacilos en lugar de morir continuaban proliferando *in vitro* aun en presencia de concentraciones altas del medicamento.

Pronto se encontró una explicación a través de un simple experimento: se sembró el esputo de pacientes, que nunca habían recibido tratamiento, en medios de cultivo que contenían estreptomycinina en diferentes concentraciones. En muchos de los cultivos que contenían una concentración inhibitoria de estreptomycinina (5 a 10 microgramos por ml) se desarrollaron algunas colonias; por tanto, resultó evidente que algunos de los bacilos presentes en la población bacteriana eran resistentes a la estreptomycinina, aun cuando nunca hubieran estado en contacto con ella. Otra observación que resultó de este experimento fue que, cuanto más grande es una población bacteriana, es mayor la probabilidad de que en ella haya bacilos mutantes resistentes.

Además, se observó que durante el tratamiento únicamente con estreptomycinina, la población de bacilos resistentes aumentaba con rapidez. Después de 12 semanas de tratamiento, el número de colonias en los medios de cultivo que contenían de 100 a 1000 microgramos de estreptomycinina por mililitro, se acercó al número de colonias en los medios testigos que no contenían estreptomycinina. Se llegó a la conclusión de que las grandes poblaciones bacterianas tienen una pequeña proporción de bacilos resistentes a un fármaco en particular, aunque éste nunca haya sido administrado. En tanto que la gran mayoría de las bacterias sensibles son destruidas por acción de la estreptomycinina, los bacilos resistentes sobreviven, se multiplican y sus descendientes también serán resistentes, una generación tras otra, y reemplazarán a los bacilos sensibles de la población. Así, la fármaco-resistencia es probablemente el resultado de un proceso de selección por el cual se imponen las bacterias resistentes, al eliminarse la mayor parte de los bacilos sensibles.

La resistencia tiene distintas variedades:

Resistencia natural. Es aquella que se presenta en una cepa "silvestre" de bacilos; es decir, que nunca ha estado expuesta a un quimioterápico; por tanto, la fármaco-resistencia natural puede presentarse en zonas donde no se han utilizado medicamentos antituberculosos. Esta variedad tiene poca importancia clínica pues una cepa "silvestre", sólo en forma excepcional, puede presentar un grado de resistencia natural que influye sobre la respuesta a la quimioterapia habitual.

Resistencia primaria. Se observa en pacientes que no han recibido quimioterapia antituberculosa, es causada por infección de gérmenes resistentes a determinado fármaco, provenientes de otro paciente con resistencia secundaria originada por una quimioterapia inadecuada.

Resistencia adquirida o secundaria. Se presenta por la administración de una quimioterapia inadecuada, es un fenómeno grave y uno de los motivos de fracaso terapéutico.

La resistencia bacilar es un fenómeno genético, se ha descartado la teoría de la adaptación del germen a dosis subinhibitorias, pues se ha demostrado que después de una dosis terapéutica de isoniácida, la concentración en las cavernas de dicho fármaco es la misma que en la sangre, y que esta concentración es muy superior a la inhibitoria. Por tanto, la presencia de bacilos isoniácida-resistentes se considera como una prueba de que la concentración del medicamento fue suficientemente alta para eliminar a la parte sensible

de la población bacteriana. Más aún, una auténtica cepa resistente homogénea nunca ha vuelto a ser sensible. En la práctica clínica, el cambio de una bacteria hacia la fármaco-sensibilidad debe considerarse como una "equivocación resultante de pruebas falaces".

ESTUDIOS CONTROLADOS EN LA QUIMIOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS

En los últimos 30 años, durante la evaluación del tratamiento de la tuberculosis, se realizaron notables esfuerzos para usar las técnicas científicas en una escala más amplia. Un importante progreso en este campo fue el desarrollo de un método de evaluación conocido como prueba o estudio controlado, el cual ha demostrado ser adecuado, en especial para conocer el efecto de las sustancias quimioterapéuticas.

Desde su introducción, se realizaron muchos estudios controlados, los cuales permitieron establecer la eficacia, toxicidad y posibilidad de aplicación de prácticamente todos los regímenes quimioterapéuticos utilizados en la actualidad.

En cada estudio controlado se forman dos o más grupos equivalentes de pacientes, de los cuales uno —grupo testigo— no recibe tratamiento o lo recibe con un régimen de efectos conocidos, en tanto que el otro grupo de enfermos —los experimentales— reciben los regímenes motivo de estudio. En 1946 se comparó a un grupo de enfermos que recibió 1 g de estreptomina con otro grupo testigo no tratado, pues no existía otro medicamento eficaz que pudiera administrarse al grupo testigo.

La mayor parte de los estudios controlados, en el campo de la tuberculosis, tienen el propósito de investigar aspectos clínicos de la quimioterapia, como la eficacia y la toxicidad de los fármacos, o bien la eficacia, los efectos secundarios y el índice de recaídas que se presentan con las distintas combinaciones medicamentosas usadas en regímenes diarios o intermitentes. El conocimiento actual sobre la quimioterapia de la tuberculosis se basa casi por completo en estudios controlados. En algunos de éstos sólo se investigaron los efectos secundarios de ciertos medicamentos; por ejemplo, el notable estudio sobre la frecuencia y distribución geográfica de los efectos secundarios de la tiacetazona. En otros estudios se investigaron los efectos secundarios neuropáticos de la isoniácida y cómo prevenirlos con piridoxina.

Sin embargo, el estudio controlado no es únicamente un método para evaluar los efectos de los medicamentos. También se utiliza con éxito para establecer ciertas políticas en la terapéutica y las condi-

ciones generales que deben reunir los pacientes tuberculosos. El ejemplo más conocido es el clásico estudio de Madras que comparó el tratamiento domiciliario con el hospitalario. Este estudio demostró no sólo la eficacia terapéutica y el índice de recaídas con los tratamientos administrados en el hospital y en el domicilio del paciente, también determinó la influencia que tienen el reposo, el ejercicio, el alojamiento, la dieta y los cuidados del enfermo sobre el efecto de la quimioterapia; y las consecuencias de la hospitalización sobre la unión familiar. El estudio además incluyó un periodo de observación de las familias de los enfermos durante cinco años. De esta manera pudo evaluarse el riesgo de contagio y de enfermedad de las personas en contacto con los pacientes.

RESULTADOS

Los resultados fueron los siguientes: los enfermos tratados en el hospital aumentaron de peso en relación con los tratados en forma ambulatoria. Desde el punto de vista radiológico, la reducción del tamaño de las cavernas o cierre de las mismas fue similar en todos los pacientes. En ambos grupos hubo un rápido progreso desde el punto de vista bacteriológico. La disminución de la positividad del esputo se produjo con la misma rapidez en los dos grupos. A los cuatro meses, cerca del 90% de los casos habían llegado a la conversión del esputo; es decir, en las muestras examinadas cada mes se obtenían resultados de cultivos negativos. El alto porcentaje de conversión del esputo permaneció estable hasta el final de los 12 meses de tratamiento.

La evaluación de la inactividad de la enfermedad se basó en criterios muy rigurosos, a saber: siete a nueve cultivos, examinados durante los últimos tres meses, debían resultar negativos. En 75 (92%) de los 81 pacientes hospitalizados y en 71 (86%) de los 82 pacientes domiciliarios, la enfermedad se consideró inactiva.

La frecuencia de las recaídas bacteriológicas se estudió en 126 pacientes cuya enfermedad era inactiva después de un año de quimioterapia; fue posible observar hasta cinco años más tarde a 69 pacientes del hospital y a 57 domiciliarios. Durante ese periodo se produjeron once recaídas: siete (10%) en los pacientes domiciliarios. En consecuencia, las pequeñas diferencias observadas después del primer año estaban desapareciendo. De los once pacientes que sufrieron recaídas, ocho las presentaron en el segundo año.

Los familiares en contacto estrecho con los pacien-

tes incluidos en el estudio se observaron durante cinco años. El estudio principal sobre el promedio de contagio se realizó con los familiares cuyo único miembro infectado era el caso índice. De este modo se comparó en forma directa entre los contactos familiares "de hospital" (cuyo caso infeccioso índice estuvo aislado durante un año en el hospital) y los "del hogar" (que siguieron expuestos al caso índice, conviviendo con él todo el año en que recibió quimioterapia). La frecuencia de la enfermedad en el grupo con reacción negativa a la tuberculina fue casi la misma en los familiares de pacientes domiciliarios y los del hospital. En las personas que tuvieron reacción tuberculínica positiva —un grupo menos homogéneo que el anterior— la frecuencia de la enfermedad fue mayor en los familiares de los pacientes internados.

Otro descubrimiento importante fue que la mayoría de los contactos familiares que desarrollaron la enfermedad, durante el primer año de observación, lo hicieron dentro de los tres primeros meses, ya fuera que el caso índice recibiera tratamiento domiciliario o en el hospital. Esto fue un dato claro de que esas personas probablemente ya estaban en el periodo de incubación de la enfermedad cuando se les examinó por vez primera; es decir, es muy posible que ya se habían contagiado antes de que se descubriera y tratara el caso índice.

A pesar de que se organizó un activo servicio de asistencia social para los pacientes y sus familias, 12 de los enfermos del hospital abandonaron el tratamiento. En sólo uno de los pacientes domiciliarios se perdió el control por abandono del tratamiento.

Con respecto a la regularidad en la ingestión de los medicamentos, se encontró que también los pacientes del hospital, en ocasiones o durante ciertos periodos, no tomaban los medicamentos prescritos. Esto quizá se debió a que la vigilancia no era lo suficientemente estricta para garantizar que cada paciente efectivamente ingiriera la dosis de medicamento.

En cada familia se llevó un registro social cuidadoso. En ocho familias de pacientes domiciliarios y en 20 de pacientes internados surgieron problemas importantes; además, las dificultades fueron por lo general más graves en este último grupo y, con frecuencia, produjeron la disolución familiar.

Este estudio realizado en la ciudad de Madras, en el año de 1956, fue el que determinó como norma general el abandono del tratamiento institucional a favor del tratamiento domiciliario de la tuberculosis.

QUIMIOTERAPIA EN DOS ETAPAS

Poco después de la introducción de la quimioterapia antituberculosa se observó que el tratamiento diario

que incluía tres medicamentos (isoniacida, estreptomina y PAS) tenía un promedio de éxito cercano al 100%. Sin embargo, pronto se cuestionó: a) si era necesario suministrar los tres medicamentos todo el tiempo que durara el tratamiento, ya que generalmente la conversión bacteriana se obtenía en los primeros meses y, b) si una vez alcanzada dicha conversión no bastarían dos fármacos o incluso uno sólo para conservar o alcanzar el efecto terapéutico. Así, un esquema de tratamiento comprendía dos fases sucesivas: una intensiva al inicio de la terapéutica, seguida por otra menos intensa, para la continuación del tratamiento. En la primera fase se aplicaría un régimen terapéutico muy potente, con dos o de preferencia tres fármacos diariamente. En la segunda fase se podría seguir un régimen menos potente, diariamente o de manera intermitente; con respecto a esto se consideró un aspecto importante: el paciente tendría que tomar menos medicamentos, disminuyendo por tanto el riesgo de toxicidad; además, al prescribir un régimen con medicamentos orales para la autoadministración en la etapa de continuación, se reducirían considerablemente los costos y el tiempo de trabajo del personal.

Ahora se cuenta con abundante información clínica y experimental sobre la gran eficacia de la quimioterapia en dos etapas. Generalmente, en la fase intensiva se administran tres medicamentos diariamente y en la fase de sostén se suministran dos fármacos diarios o en forma intermitente hasta completar el periodo previsto.

Existen abundantes pruebas experimentales y clínicas de que un régimen que incluye dos y en especial tres medicamentos, administrado diariamente en la fase intensiva del tratamiento, aumenta mucho la eficacia de la quimioterapia. Sin embargo, no todas las combinaciones de fármacos tendrán ese efecto. Se requieren por lo menos dos fármacos bactericidas como la isoniacida y la estreptomina o la isoniacida y la rifampicina, suministrados diariamente en la etapa inicial. Un tercer medicamento puede contribuir poco a un régimen tan potente.

En repetidas ocasiones se ha observado que la multiplicación de los microorganismos sensibles se inhibe desde los primeros días de tratamiento y que el número de bacilos en el esputo disminuye rápidamente, en especial durante las dos primeras semanas de tratamiento.

Las conclusiones obtenidas de los estudios experimentales y clínicos con grupos testigos se resumen a continuación:

1. Es de gran importancia en el tratamiento antifímico, sobre todo en pacientes que alojan grandes

poblaciones bacterianas, detener con rapidez la multiplicación de éstas y asegurarse de que los bacilos fármaco-sensibles mueran lo más pronto posible por las siguientes razones:

a) Es posible impedir el deterioro grave que suele presentarse en los pacientes durante el periodo inicial de tratamiento con régimen de escasa potencia, evitando en estos enfermos una muerte prematura. Ambos, el deterioro inicial y la muerte, son causados por la multiplicación de los microorganismos sensibles al medicamento durante las primeras semanas de tratamiento.

b) Con la reducción rápida de la población bacteriana, por ejemplo de 10^8 (cantidad que se encuentra con frecuencia en las cavernas pulmonares) a 10^3 , hay pocas probabilidades de que aparezcan nuevas mutantes resistentes, incluso después de siete generaciones de multiplicación. De esta manera se puede disminuir al mínimo o interrumpir la aparición de gérmenes mutantes resistentes mediante una quimioterapia intensiva al comienzo del tratamiento.

c) Existen estudios "*in vitro*" que han demostrado que cuanto más rápido es el efecto antibacteriano, hay menos probabilidades de que aparezcan bacilos "persistentes". En consecuencia, disminuye el riesgo de una recaída.

2. En las combinaciones de tres medicamentos, siempre dos de ellos pueden destruir a los mutantes, resistentes a un solo fármaco, que ya existían en las cepas silvestres. Así, un régimen con tres fármacos impide que esos microorganismos se multipliquen. Esa multiplicación resultaría en lo particular peligrosa en la primera etapa del tratamiento, ya que al iniciarse éste podría existir una cantidad considerable de mutantes resistentes al medicamento. Si se permite que estos gérmenes se multipliquen, puede desarrollarse rápidamente resistencia a dos fármacos.

3. En los pacientes con resistencia inicial a un solo medicamento, es decir, resistencia primaria o adquirida no descubierta (debida a la administración de un tratamiento corto e inadecuado), las posibilidades de que respondan favorablemente a la quimioterapia casi no disminuyen, si se les suministra un periodo inicial de tratamiento diario con tres medicamentos.

Las ventajas de una etapa inicial intensiva con tres fármacos resultan evidentes; sin embargo, es importante comprender que aquellos que se benefician con el tercer medicamento y con la fase intensiva del esquema terapéutico son principalmente los pacientes que alojan grandes cantidades de bacilos tuberculosos y por lo tanto tienen baciloscopia positiva.

QUIMIOTERAPIA INTERMITENTE

Los regímenes intermitentes son aquellos en los que cada dosis del medicamento se administra con intervalos de más de un día; por ejemplo, una o dos veces por semana.

Originalmente se creía que los fármacos antituberculosos debían administrarse todos los días, en una o varias dosis, con el fin de mantener permanentemente las concentraciones inhibitorias. Sin embargo, los estudios "*in vitro*" y los experimentos en animales, demostraron que ciertos fármacos son eficaces también cuando su concentración inhibitoria desciende temporalmente e incluso después de que desaparece de la lesión o del medio de cultivo.

Como se mencionó, en los experimentos "*in vitro*" se ha demostrado que después de que un cultivo de *M. tuberculosis* había estado expuesto a ciertos fármacos durante un tiempo, pasaron varios días (periodo de inactividad), antes de que se reanudara la proliferación bacilar.

Por estudios "*in vitro*" se ha demostrado que todos los medicamentos bactericidas producen un periodo máximo de inactividad del bacilo, que indica el límite práctico del cual no debe extenderse el intervalo entre dos dosis. Los estudios en animales de experimentación demostraron, de manera concluyente, que: para la mayor parte de medicamentos, cuanto más largo era el intervalo entre las dosis, éstas debían ser mayores. Así, con dosis elevadas de isoniacida se comprobó que tres días era el intervalo óptimo, en tanto que con la ampliación a ocho días los resultados empeoraron considerablemente.

Si bien los resultados experimentales no pueden transferirse en forma directa al hombre, fueron lo suficientemente promisorios para que se investigaran en estudios clínicos. En consecuencia, se realizó un estudio controlado en el Centro de Quimioterapia Antituberculosa de Madras, que demostró que el régimen intermitente administrado dos veces por semana tuvo mucho éxito y es probable que sea ligeramente superior al régimen diario.

Los índices de recaídas, en un periodo de dos años fueron con el régimen de administración de dos veces por semana del 8 y del 12% con el régimen diario; después de cuatro años llegaron al 12 y al 15%, respectivamente.

En otro estudio, también en la ciudad de Madras, se investigó la posibilidad de ampliar a una semana el intervalo entre las dosis administradas en pacientes ambulatorios. Se comparó un régimen de dos fármacos administrados una vez por semana con un grupo control que recibió un régimen de dos fármacos

de eficacia comprobada dos veces por semana.

El régimen de dos dosis semanales demostró tener mucho éxito y el de una dosis semanal resultó ser mucho menos eficaz. No obstante, fue importante, que a pesar de la gravedad de la enfermedad, el 71% de los pacientes sometidos al último régimen lograron la inactividad bacteriológica. Se examinaron las razones de la inferioridad del régimen de una dosis semanal, agrupando a los pacientes de acuerdo con la velocidad de inactivación de la isoniacida y la dosificación de la estreptomycin. Se encontró que el régimen de dos dosis semanales no se ve influido ni por la velocidad de inactivación de la isoniacida ni por la reducción del 25% en la dosificación de la estreptomycin; el régimen de una dosis semanal resultó evidentemente afectado por la velocidad de inactivación de la isoniacida y, en menor grado, por la reducción de la dosis de estreptomycin. En consecuencia, puede considerarse que el régimen de dos dosis semanales es sólido y eficaz, incluso sin la etapa inicial intensiva.

QUIMIOTERAPIA DE CORTA DURACION

Al demostrarse que la quimioterapia prolongada con dos o más medicamentos impedía la farmacoresistencia y requería de un periodo de 15 a 18 meses de tratamiento para eliminar todos los microorganismos vivos en los pulmones de los pacientes con tuberculosis cavitaria, el consenso general fue que la quimioterapia debe ser de larga duración. La mayoría de los médicos estuvieron de acuerdo con que debía tener una duración de 18 a 24 meses; algunos propusieron una quimioterapia por tiempo indefinido, o incluso durante toda la vida. La OMS sugirió una duración mínima de un año como prioridad en los programas nacionales contra la tuberculosis. Esta recomendación se basó, principalmente, en los estudios en cooperación con el Centro de Quimioterapia Antituberculosa de Madras que demostraron que un año de quimioterapia adecuada es muy eficaz y que los beneficios obtenidos con tratamientos más prolongados son escasos.

Sin embargo, pronto se hizo evidente que la administración de una quimioterapia regular durante un año excedía la disponibilidad de recursos humanos y financieros de los servicios de salud en la mayor parte de los países en desarrollo. Incluso los tratamientos con el 100% de eficacia tuvieron éxito en menos de la mitad de los casos en condiciones de campo en esos países. Las causas principales de estos resultados fueron las siguientes: la irregularidad en la ingestión de los medicamentos y el alto índice de abandono

del tratamiento, estas causas aumentaron paralelamente a la duración del tratamiento. La necesidad de regímenes de menos tiempo de duración era evidente.

A mediados de la década de 1950, el Consejo Británico de Investigaciones Médicas estudió un régimen de corta duración con isoniacida y ácido paraaminosalicílico que tuvo un índice de recaídas inaceptablemente alto; en ese momento parecía que los regímenes de corta duración tenían escasas posibilidades futuras. Sin embargo, cuando se comprobó que la rifampicina era un medicamento excepcional por sus propiedades esterilizantes especiales, pareció justificado continuar la investigación sobre la quimioterapia de corta duración que ya se había intentado pero sin éxito. Para tal efecto se organizó un primer estudio controlado en Africa Oriental, que incluyó cuatro esquemas de tratamiento, de 6 meses de duración cada uno, y un grupo control que recibió el esquema estándar de 18 meses. Los resultados del estudio fueron los siguientes:

Fracasos durante el tratamiento: al término de los seis meses, los cuatro regímenes en experimentación mostraron un índice muy alto de conversión del esputo; entre los 690 pacientes incluidos en el estudio sólo hubo dos fracasos. No obstante, en contraste con los resultados uniformes obtenidos al concluir el tratamiento, los índices de recaídas posteriores mostraron sorprendentes diferencias entre los cuatro regímenes de corta duración.

Recaídas después del tratamiento: un criterio decisivo para valorar el éxito, es la frecuencia de las recaídas una vez que ha terminado la quimioterapia de corta duración. La recaída se definió como la reaparición de bacilos cultivables en el esputo después de tres meses consecutivos de inhibición bacteriológica.

De los cuatro esquemas que se experimentaron, los que demostraron ser significativamente superiores fueron los que contenían rifampicina o pirazinamida.

Con el régimen de estreptomycin, isoniacida y rifampicina se presentaron recaídas en sólo el 3% de los pacientes y con el de estreptomycin, isoniacida y pirazinamida, las recaídas fueron del 8%. Por el contrario, con el régimen de estreptomycin, isoniacida, tiacetazona, se produjeron recaídas en el 22% de los casos y con el de estreptomycin-hidrazida, las recaídas se presentaron en 29% de los casos. El régimen testigo de 18 meses de duración tuvo un índice de recaídas del 3%. Durante cinco años se observó a los pacientes que siguieron los regímenes de corta duración con rifampicina y a los del esquema testigo; a los demás se les controló sólo durante 30 meses.

SEGUNDO ESTUDIO DE AFRICA ORIENTAL

Los estudios del primer ensayo de África Oriental tenían poca aplicación práctica, pues requerían inyecciones diarias de estreptomycin durante seis meses. Por tanto, se planeó un segundo estudio para examinar regímenes de corta duración que pudieran suministrarse por vía oral o en forma intermitente. Se utilizó el régimen de estreptomycin, isoniacida y rifampicina, esta combinación resultó ser más eficaz en el primer estudio de África Oriental, por lo que sirvió como testigo. Se eligió el régimen isoniacida-rifampicina por ser administrado por vía oral y además porque indicaría si la estreptomycin contribuía, de manera apreciable, a la eficacia de los otros regímenes que contenían rifampicina e isoniacida. Los dos regímenes restantes se incluyeron para investigar si una etapa inicial diaria con cuatro medicamentos durante dos meses, resultaba suficiente cuando se la continuaba con dos fármacos orales y baratos — tiacetazona e isoniacida— administrados diariamente, o tres fármacos dos veces por semana. Se esperaba que ambos regímenes señalaran si era posible reducir de seis a dos meses la administración diaria de rifampicina. En vista del alto costo de este último producto, se consideraba muy importante esa reducción.

A los seis meses, al concluirse la quimioterapia, sólo tres de los 700 pacientes inicialmente fármacosensibles mostraron una respuesta bacteriológica desfavorable. El promedio de recaídas, después del tratamiento en los pacientes con microorganismos sensibles antes del tratamiento, fue bajo con los cuatro regímenes. En los pacientes con fármaco-resistencia previa al tratamiento se encontró lo siguiente: cuando la fármaco-resistencia era sólo a isoniacida — que es lo más frecuente— el promedio de éxito fue cerca del 75%.

En los pacientes con resistencia a la isoniacida y a la estreptomycin —afortunadamente poco frecuente— el índice de éxito sólo se obtuvo en 50%. La resistencia inicial única a la estreptomycin no pareció tener una influencia perceptible sobre los resultados de los regímenes evaluados. Se llegó a la conclusión de que casi un 70% de los pacientes de África Oriental, con resistencia previa, reaccionaban de manera satisfactoria con seis meses de quimioterapia. Estos resultados son similares a los de la quimioterapia estándar de 12 meses de duración.

Se han realizado otros estudios en relación con el tratamiento antituberculoso de corta duración en varios países, incluyendo a México. Todos ellos demuestran que el régimen de seis meses es el mejor para los países en vías de desarrollo. Las ventajas de la qui-

mioterapia de corta duración son evidentes; cuanto menor sea la cantidad de fármacos que se requiere y más breve la duración del tratamiento, más conveniente resultará para el paciente y, por tanto, habrá más probabilidades de obtener su colaboración. Además, habrá menor riesgo de toxicidad crónica del medicamento y menor necesidad de dinero, de instalaciones terapéuticas y de personal de salud.

ESQUEMAS TERAPEUTICOS DEL PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN MEXICO

En México se llevó a cabo un estudio controlado en 900 enfermos con tuberculosis pulmonar que recibieron tratamiento durante 6 meses. La experiencia con este estudio fue favorable, implantándose oficialmente en todo el país el tratamiento antituberculoso primario supervisado de corta duración, que incluía cuatro medicamentos en la fase intensiva diaria de dos meses de duración y dos fármacos de manera intermitente durante cuatro meses en la fase de sostén. Cuando por circunstancias excepcionales no fuera posible administrar el tratamiento de seis meses, se dispone del tratamiento primario estándar supervisado, que consta de una fase intensiva diaria con tres medicamentos y una fase de sostén bisemanal con dos medicamentos, o bien, y sólo para casos excepcionales, del tratamiento primario estándar autoadministrado con tres medicamentos en la fase intensiva y dos en la de sostén administrados diariamente.

Los retratamientos se administran siempre durante un año, utilizando los fármacos del tratamiento primario.

CONSIDERACIONES FINALES

La investigación en el tratamiento de la tuberculosis constituye un modelo de esfuerzo humano que no se ha alcanzado en ninguna otra rama de la medicina. El descubrimiento de los fármacos con acción antituberculosa específica, constituyó un logro de investigación básica que culminó con un arsenal terapéutico capaz de obtener la esterilización de las lesiones. Gracias a las investigaciones sobre la aplicación de los medicamentos se llega al concepto de resistencia bacteriana y es posible establecer definitivamente el mecanismo del fracaso terapéutico y de la recaída de la enfermedad.

Se demostró, por medio de experimentos controlados, la importancia de la combinación de los fármacos del tratamiento en dos etapas y, lo que es de gran importancia, la eficacia de la administración intermitente de los medicamentos.

Se acortó el tiempo de duración del tratamiento, continuándose el esfuerzo por encontrar fármacos más potentes y mejores esquemas de tratamiento.

Todas estas investigaciones, básicas y operacionales, las han realizado científicos de países industrializados en donde la tuberculosis constituye un problema de salud menor cada día. En los países en vías de desarrollo, en donde estos adelantos deben tener su aplicación más útil, la estructura de salud todavía no alcanza los niveles de desarrollo que se hacen indispensables para obtener los mejores resultados. Sin embargo, estos descubrimientos y su correcta aplicación clínica, han transformado de manera definitiva el tratamiento de la tuberculosis debido a que rápidamente desaparece el peligro de contagio y se logra la curación del enfermo sin necesidad de que abandone su vida habitual.



INFORMACION PARA PRESCRIBIR VENTOLIN AEROSOL

FORMULA: Cada 100 g contienen 0.117 g. de Salbutamol.

INDICACIONES:

Ventolin Aerosol está indicado para el tratamiento y prevención del broncoespasmo en asma bronquial en todas sus formas, bronquitis aguda o crónica, enfisema pulmonar y en otras enfermedades de las vías respiratorias que cursen con insuficiencia ventilatoria por obstrucción bronquial reversible.

DOSIS:

Adultos y niños mayores de 6 años, 1 o 2 inhalaciones cada 4 a 6 hrs. El efecto broncodilatador de cada dosis de Ventolin Aerosol, dura por lo menos 4 hrs.

Excepto en aquellos pacientes cuyo asma está empeorando, en estos casos se le debe advertir al paciente que no aumente el uso del inhalador sino que consulte a su médico para que le prescriba una terapia combinada.

Para la prevención del asma inducido por ejercicio deben administrarse 2 disparos antes de realizarlo.

Para resultados óptimos Ventolin Aerosol debe ser utilizado regularmente.

PRESENTACION:

Ventolin Aerosol se presenta en envase dosificador que contiene salbutamol para 200 inhalaciones, con una pieza bucal y una válvula diseñada especialmente, que cada vez que es accionada libera 100 mcg. de salbutamol.

CONTRAINDICACIONES:

Ventolin Aerosol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis. La administración de este medicamento durante el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico. Hipertensos con insuficiencia cardíaca o enfermedad de Parkinson.

REACCIONES SECUNDARIAS:

Dosis que excedan en mucho a las recomendadas para obtener un efecto broncodilatador pueden causar efectos, tales como vasodilatación periférica, ligero aumento de la frecuencia del pulso y temblores musculares.

Estos efectos son comunes a todos los Beta adrenérgicos.

CONTRAINDICACIONES:

Debe administrarse con precaución en pacientes que sufren tirotoxicosis. La administración de este medicamento durante el embarazo queda bajo responsabilidad médica.

Las preparaciones orales de Ventolin no deben administrarse en pacientes que reciben Beta bloqueadores del tipo de propranolol.

INFORMACION PARA PRESCRIBIR VENTOLIN COMPRIMIDOS Y JARABE

FORMULA:	Contiene sulfato de salbutamol equivalente a,
CADA COMPRIMIDO DE 2 MG	2 mg
CADA COMPRIMIDO DE 4 MG	4 mg
CADA 100 ML DE JARABE	0.040 g.

INDICACIONES:

Ventolin está indicado para el tratamiento y prevención del broncoespasmo en asma bronquial en todas sus formas, bronquitis aguda o crónica, enfisema pulmonar y en otras enfermedades de las vías respiratorias que cursen con insuficiencia ventilatoria por obstrucción bronquial reversible.

PRESENTACIONES:

Comprimidos de 2mg
Comprimidos de 4 mg
Jarabe de 120 ml.

DOSIFICACION:

Adultos. La dosis efectiva usual es de 4mg 3 a 4 veces al día, si con esta dosis no se obtiene una broncodilatación adecuada cada dosis puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar 8mg.

En algunos pacientes se logra una excelente broncodilatación. En ancianos y pacientes muy sensibles a los beta adrenérgicos, es conveniente iniciar el tratamiento con 2mg 3 a 4 veces al día.

Niños. De 2 a 6 años: 1 a 2 mg 3 a 4 veces al día.

De 6 a 12 años: 2 mg 3 a 4 veces al día.

De más de 12 años: La misma dosis que en el adulto.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

L. Med. MGE 1112/J

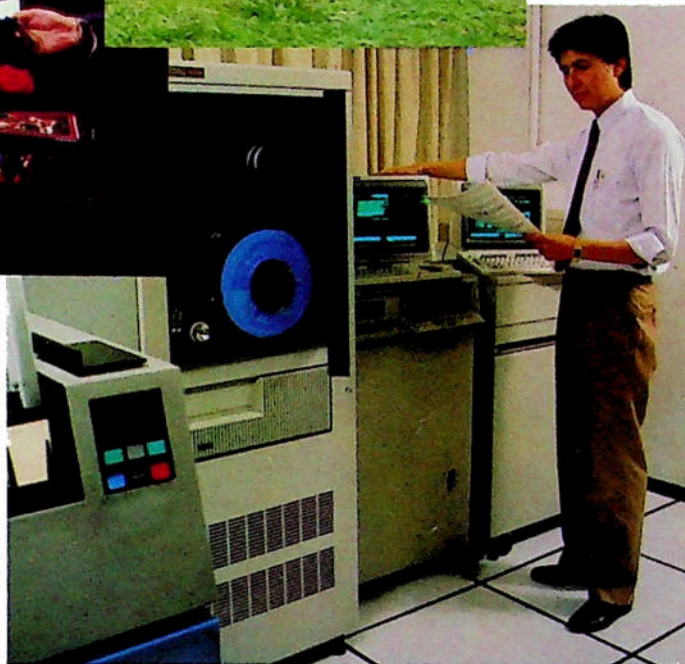


CEPOREX

(Cefalexina) Glaxo

¡Es el momento! en...

amigdalitis
faringitis
bronquitis



alta eficacia

96% de absorción
buena tolerancia

Dosis:

2 grs. a 4 grs. diarios

Presentaciones:

Tabletas 1 g, cápsulas 250 mg y 500 mg,
suspensión 125 mg y 250 mg.

Indicaciones: CEPOREX* está indicado en: Amigdalitis, bronquitis, faringitis, otitis media, sinusitis, neumonía, infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones pélvicas de la mujer e infecciones de las vías urinarias.

Contraindicaciones:
CEPOREX está contraindicado en personas que han mostrado hipersensibilidad a las cefalosporinas.

Precauciones:
CEPOREX es usualmente bien tolerado por pacientes alérgicos a las penicilinas, sin embargo no se puede excluir la posibilidad de reacciones cruzadas. En pacientes con función renal afectada a la dosis de cefalexina debe disminuirse proporcionalmente. Como todas las drogas la cefalexina debe administrarse con precaución durante los primeros meses del embarazo. En pacientes tratados con cefalexina se pueden observar reacciones falsas positivas de glucosa en la orina con los reactivos de Benedict o de Fehling, o con tabletas de Clinitest, pero no con Gluco-cinta.

Reacciones secundarias:
En algunos pacientes se pueden presentar trastornos gastrointestinales tales como náusea o vómito, y más raramente diarrea. Se pueden presentar reacciones alérgicas del tipo de erupción cutánea y urticaria, que desaparecen al descon-

tinuar el tratamiento. Se han reportado muy raramente casos de neutropenia reversible.

Fórmula:

Cada tableta contiene:
Cada cápsula contiene:
Cada 5 ml. contiene:

Cefalexina Glaxo 1 g.
Cefalexina Glaxo 250 y 500 mg.
Cefalexina Glaxo 125 y 250 mg.

Presentaciones:

Ceporex cajas con 12 cápsulas de 250 y 500 mg.
Ceporex caja con 6 tabletas de 1 g.
Ceporex frasco suspensión con 125 y 250 mg. por 5 ml. de 60 ml.

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

CEPOREX es marca registrada.

Regs. Nos. 74500, 76240 y 131M81 S.S.A.

I. Méd. MIE-1399/J

GLAXO DE MEXICO, S.A. DE C.V.
Centeno 132, México 13, D.F.

Miembro de:

LINEA RESPIRATORIA

Glaxo

La libre respiración

Ventolin[®]
Salbutamol

Vía libre a la respiración



BECOTIDE[®]

Dipropionato de Beclometasona

El apoyo adicional al paciente
asmático

BECONASE[®]

Dipropionato de Beclometasona

La función nasal restablecida