

# NEUMOLOGIA

## Y CIRUGIA DE TORAX

Organo Oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax Vol. 56 Número:1 Enero-Marzo, 1997

# 1

Número

### Clima, contaminación atmosférica y asma



#### Editorial

- **Recuento de la gestión editorial**

Mario H. Vargas  
Juan Urueta-Robledo

#### Artículo de investigación

- **Clima, contaminación atmosférica y asma**

Bonfiglio Muñoz  
Jesús Sánchez  
Ignacio Méndez  
Guillermo Díaz  
David Cano

#### Artículo de revisión

- **Población celular del pulmón**

Miguel O. Gaxiola  
Armando Zepeda-Rodríguez  
César Valdez-Ortiz



# NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Neumol. Cir. Tórax (Méx.)

---

Órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, anteriormente  
**Revista Mexicana de Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio**, fundada en 1939

---

**1**

Volumen 56  
Enero-marzo, 1997

Publicación indizada en las bases de datos:  
**PERIODICA** (índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias, CICH-UNAM), Disco Compacto **BLAT**  
(Bibliografía Latinoamericana, CICH-UNAM) y **BIBLIOMEX SALUD** (UNAM, IMSS, SSA).

# NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX

Neumol. Cir. Tórax (Méx.)

Dirigir correspondencia a: Dr. Héctor Ponce de León  
**Revista Neumología y Cirugía de Tórax.** Calzada General Anaya 330, Col. Del Carmen Coyoacán,  
CP 04100, México DF. Tel. 658-82-22 E-mail medicina@mail.internet.com.mx

## MESA DIRECTIVA 1995-1997

*Dr. Mario H. Vargas Becerra*  
Editor de la Revista

*Dr. Raúl Sansores Martínez*  
Secretario

*Dr. Juan Urueta Robledo*  
Editor de la Revista

*Dr. José Morales Gómez*  
Presidente

*Dr. Octavio Narváez Porras*  
Tesorero

*Dr. Gabriel de la Escosura R.*  
Vocal

*Dr. León Green Schneeweiss*  
Vicepresidente

*Dr. Juan Antonio González Don*  
Vocal

*Dr. Luis Aguilar Padilla*  
Vocal

*Dr. Domingo Lizardi García*  
Vocal

## CONSEJO EDITORIAL

*Dr. Raúl Cicero Sabido*  
Hospital General de México,  
México, DF.

*Dr. Antonio Padua Gabriel*  
Instituto Mexicano del Seguro Social,  
Torreón, Coahuila.

*Dr. Moisés Selman Lama*  
Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias,  
México, DF.

*Dr. Manuel Díaz Rodríguez*  
Hospital Universitario Dr. J. E. González  
Monterrey, Nuevo León.

*Dr. Cerardo F. Rico Méndez*  
Instituto Mexicano del Seguro Social,  
México, DF.

*Dr. José Luis Téllez Becerra*  
Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias,  
México, DF.

*Dr. Teresa Fortoul Van der Coes*  
Universidad Nacional Autónoma de México,  
México, DF.

*Dr. Julio Sandoval Zárate*  
Instituto Nacional de Cardiología,  
México, DF.

## INTERNACIONAL

*Dr. Robert E. Fromm Jr.*  
The Methodist Hospital and Baylor  
College of Medicine, Houston, Texas, USA.

*Dr. Kenneth M. Moser*  
UCSD Medical Center, San Diego,  
San Diego, California, USA.

*Dr. Hugo Rodríguez Medina*  
Instituto Hondureño del Seguro Social,  
Tegucigalpa, Honduras.

*Dr. Enrique Lau Cortés*  
Hospital Dr. Rafael Hernández,  
Chiriquí, Panamá.

*Dr. Stuart W. Jamieson*  
University of California, San Diego,  
San Diego, California, USA.

*Dr. Joseph Varon*  
The University of Texas, MD Anderson  
Cancer Center, Houston, Texas, USA.

*Dr. Juan Manuel Luna*  
Hospital F.D. Roosevelt,  
Guatemala, Guatemala.

La revista Neumología y Cirugía de Tórax es el órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, se publica trimestralmente. Los derechos de reproducción del contenido y las características gráficas de la presente edición (inclusive por medios electrónicos) se hallan reservados de acuerdo a la Ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericana e Internacional de Derechos de Autor. Todos los Derechos Reservados © 1985. Registro de Publicación Periódica No. 010196 autorizado por SEPOMEX. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados recae a sus autores. Certificados de licitud de título y contenido Nos. 6331 y 5011 respectivamente. Es una publicación producida por Comunicaciones Científicas Mexicanas, S.A. de C.V. Calzada General Anaya No. 330, Col. Del Carmen, Coyoacán, CP 04100, México, DF. Tel: 658-82-22, fax 658-61-33. Impresa en Impranta y Offset, Dr. Vértiz 871-bis, Col. Narvarte, México, D.F.. Tel: 669-12-33. Suscripción anual en México \$210.00, para otros países US \$55. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con suscripciones deben dirigirse a: DIEMEX, SA de CV. Dirección de Distribución, Av. Taxqueña 1333, Col. Prado Churubusco, 04201, México, DF.. Teléfono: 544-79-53 y Fax: 689-65-45.

# NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TORAX

Vol. 56, Núm. 1, 1997

---

## CONTENIDO

### EDITORIAL

**Recuento de la gestión editorial**  
*Mario H. Vargas*  
*Juan Urueta-Robledo*

### ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

- 1 **Clima, contaminación atmosférica y asma**  
*Bonfiglio Muñoz*  
*Jesús Sánchez*  
*Ignacio Méndez*  
*Guillermo Díaz*  
*David Cano*

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 5 **Población celular del pulmón**  
*Miguel O. Gaxiola*  
*Armando Zepeda-Rodríguez*  
*César Valdez-Ortiz*

## CONTENTS

### EDITORIAL

**Remembrance of the editorial labor**  
*Mario H. Vargas*  
*Juan Urueta-Robledo*

### RESEARCH ARTICLES

- 1 **Climate, atmospheric contamination and asthma**  
*Bonfiglio Muñoz*  
*Jesús Sánchez*  
*Ignacio Méndez*  
*Guillermo Díaz*  
*David Cano*

### REVIEW ARTICLE

- 5 **Cell population of the lung**  
*Miguel O. Gaxiola*  
*Armando Zepeda-Rodríguez*  
*César Valdez Ortiz*

## Recuento de la gestión editorial

MARIO H. VARGAS\*, JUAN URUETA-ROBLEDO\*

1867

**C**on este número finaliza nuestra misión como editores de la revista **Neumología y Cirugía de Tórax**, por lo que es conveniente aprovechar este editorial para hacer un breve recuento de los principales cambios y gestiones que se hicieron: 1. Se cambió la portada de la revista y el formato general de los artículos. 2. Se actualizaron los diversos aspectos legales y de permiso postal, y la nueva compañía que elabora la revista le proporcionó un ISSN. 3. Se modificaron los artículos para que su contenido y estructura se adaptara mejor a los conceptos internacionales. Así, además de cuidar al máximo la calidad científica de los artículos, en cada número de la revista apareció invariablemente uno o más artículos de investigaciones originales, y en casi todas las secciones se incluyó un resumen en inglés, lo que facilitará la inclusión de la revista en índices científicos. 4. Aproximadamente año y medio después de iniciados estos cambios, y una vez publicados varios números de la revista, se enviaron ejemplares de la misma para que se evaluara su inclusión en los índices nacionales e internacionales que a continuación se mencionan: a) **BIOSIS (Biological Abstracts)**. En carta del 26 de noviembre de 1996 nos informaron que la revista es aceptada para su inclusión, pero que ésta se llevará a cabo cuando exista espacio disponible en su base de datos. b) **CAS (Chemical Abstracts)**. La revista no fue aceptada por no concordar con el contexto de este índice. c) **LILACS (Index Medicus Latinoamericano)**. Por indicaciones del CENIDS, a través de la OPS se enviaron los ejemplares a Brasil, a la sede de la organización que produce este índice. d) **MEDLINE (Index Medicus)**. La revista está programada para evaluarse a finales de este año o a principios del siguiente. e) **ARTEMISA CD**. De acuerdo al CENIDS, la evaluación se realizará en los próximos meses.

Finalmente, queremos señalar que si bien el esmero que un cuerpo editorial ponga en la composición de cada uno de los ejemplares es importante, el aspecto primordial e imprescindible para la revista es la materia prima científica, es decir, los trabajos de investigación o de revisión que los miembros de nuestra Sociedad enviemos para su publicación en la revista. Sin ellos, la revista no podrá lograr su misión académica.

---

\*Editor, *Neumología y Cirugía de Tórax*.

# Clima, contaminación atmosférica y asma

BONFIGLIO MUÑOZ,\* JESÚS SÁNCHEZ,\*\* IGNACIO MÉNDEZ,\*\*\*  
GUILLERMO DÍAZ,\*\*\*\* DAVID CANO<sup>1</sup>

1868

## RESUMEN

Se comunica un modelo que clasifica la presentación o no de demanda de servicio médico por asma en un día cualquiera. Se revisaron los registros de pacientes recibidos en el servicio de urgencias de la Clínica 8 del IMSS (suroeste de la Ciudad de México) y los datos del ambiente. El evento ocurrió cuando al menos un paciente solicitó el servicio médico por asma. El análisis se inició con la inclusión de 24 variables independientes. El acierto en la clasificación de demanda o no demanda mejoró con la eliminación de la concentración máxima de ozono el día del evento, las temperaturas máxima y mínima del día del evento, las humedades relativas máxima y mínima de las 24 h previas al evento y del ozono también 24 h previas al evento, las concentraciones máximas de ozono y de  $PM_{10}$  48 h previas al evento y la temperatura mínima 48 h previas al evento, así como la temperatura máxima y la humedad relativa 72 h previas a la admisión de pacientes y la concentración máxima de  $PM_{10}$  a las 72 h previas. El modelo que mejor clasificó a los días de demanda o no demanda de servicio médico por asma incluyó 12 variables: concentración máxima de  $PM_{10}$  el día del suceso y 24 h previas, concentración máxima de ozono 72 h previas al suceso, humedad relativa mínima y máxima del día del evento; temperaturas máxima y mínima 24 h previas; humedades relativas mínima y máxima, y temperatura máxima 48 h previas; así como humedad relativa mínima y temperatura máxima 72 h previas.

**Palabras clave:** asma, contaminación atmosférica, modelos matemáticos.

## ABSTRACT

A model is proposed to evaluate the likelihood of urgency room visits in any particular day. Records of patients attending the Number 8 clinic of IMSS were associated to the environmental conditions registered in the closest monitoring station. The event occurred when at least one patient sought medical attention for asthma. The logistic regression analysis (stepwise backward) began with 24 independent variables. The prediction was raised from 71.04% to 72.13% with further elimination of ozone maximal concentration in the day of the event, 24 and 48 h before, maximal concentration of  $PM_{10}$  at 48 and 72 h before, minimal relative humidity 24 h before, maximal relative humidity 48 and 72 h before, minimal environmental temperature the day of the event and 48 and 72 h before, and maximal environmental temperature the day of the event. So far, the model includes 12 independent variables, 9 climatic variables (minimal and maximal relative humidity the day of the event and 48 h before, minimal relative humidity 72 h before, minimal and maximal environmental temperature 24 h before, maximal environmental temperature 48 and 72 h before), 2  $PM_{10}$  concentrations ( $PM_{10}$  maximal concentration at the day of the event and 24 h before), and ozone maximal concentration (72 h before).

**Key words:** asthma, air pollution, mathematical models.

- \* Área de Ciencias Básicas, Departamento de Atención a la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-Xochimilco, México, DF.
- \*\* Área de Desarrollo y Manejo de los Recursos Naturales Renovables Terrestres, Departamento del Hombre y su Ambiente, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-Xochimilco, México, DF.
- \*\*\* Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y Sistemas, UNAM, México, DF.
- \*\*\*\* Dirección General de Salud Ambiental, Secretaría de Salud, México, DF.
- <sup>1</sup> Informática Médica. Hospital Infantil de México, México, DF.

**Correspondencia:** Dr. Bonfiglio Muñoz Bojalil, Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, México DF, 04960.

## INTRODUCCIÓN

La predicción de hechos inesperados en medicina, utilizando ecuaciones y modelos, se ha empleado en diversas circunstancias. Así, se ha aplicado para objetivar la relación que tiene la mortalidad con el clima y la contaminación del aire<sup>1</sup> encontrándose que las partículas menores de 2.5 micras ( $PM_{2.5}$ ) se asocian con gran fuerza a la mortalidad por cáncer pulmonar y enfermedad cardiopulmonar,<sup>2</sup> o bien para establecer la relación entre la mortalidad y la concentración de  $SO_2$ ,<sup>3,4</sup> o para estimar riesgos en

general,<sup>6</sup> aunque también se ha utilizado para predecir cambios espirométricos con el crecimiento y la edad,<sup>6</sup> así como para definir estándares de la calidad del aire,<sup>7</sup> y para valorar los beneficios en la salud al tener un aire limpio.<sup>8</sup> Ahora bien, en los últimos tiempos se ha observado un aumento en la prevalencia del asma en la población infantil,<sup>9</sup> así como en la mortalidad por dicho padecimiento.<sup>10,11</sup> También se ha observado que la contaminación del aire por polvos caseros y pólenes exacerba las crisis asmáticas en niños.<sup>12</sup>

La contaminación atmosférica por partículas suspendidas totales se ha correlacionado de modo significativo con la demanda de servicios médicos por asma en niños de 1 a 14 años,<sup>13</sup> y también se ha encontrado una correlación significativa entre la contaminación por partículas menores de 10 micras (PM<sub>10</sub>) (tanto la contaminación registrada 24 h antes de la admisión de pacientes como 96 h antes) y la demanda de servicios médicos por asma.<sup>14</sup>

El ozono, uno de los principales contaminantes atmosféricos, produce una reacción asmática en sujetos sanos,<sup>15</sup> por lo cual no es de extrañar que se le haya implicado en las exacerbaciones de las crisis asmáticas.

Se ha estimado que, en 1996, en Estados Unidos el asma afectó a entre 7 y 20 millones de personas, con 463,000 hospitalizaciones/año, que han tenido un costo de \$1 billón de dólares/año/hospitalizaciones y erogaciones de \$700 millones de dólares/año por medicamentos empleados en el tratamiento del asma.<sup>16</sup> Así pues, el asma sigue siendo un problema mundial, en ascenso y de difícil tratamiento definitivo.

El objetivo del presente trabajo es relacionar el clima, la contaminación atmosférica y la demanda de servicios médicos por asma, ya que la posible asociación entre los factores climáticos y la contaminación del aire con los problemas respiratorios puede ser más notoria en asmáticos; además, los efectos de algún contaminante pueden darse en forma combinada con otro(s) contaminante(s) y con factores climáticos. También es posible que las diversas influencias se manifiesten de modo inmediato o a diferentes intervalos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se obtuvo el registro de pacientes del servicio de urgencias de la clínica 8 del Instituto Mexicano del

Seguro Social, ubicada en el suroeste de la zona metropolitana de la Ciudad de México, proporcionados por el Servicio de Información Médica Oportuna (SIMO). De la estación de medición de contaminantes de la Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA) cercana a la clínica 8, se obtuvieron los datos de ozono, PM<sub>10</sub>, humedad relativa y temperatura ambientales.

El periodo analizado comprendió 399 días, de octubre de 1993 a octubre de 1994. Durante ese lapso se consideró como "ocurrencia del evento" cuando en un día había al menos una solicitud de atención médica por problema respiratorio y el paciente tenía diagnóstico de asma (claves 493X, 4930, 4931 y 4939 de la Clasificación Internacional de Enfermedades). La "no ocurrencia del evento" fue, por lo tanto, un día en el cual los diagnósticos por problemas respiratorios fueron diferentes del de asma. El estudio se considera prospectivo, observacional y longitudinal.

A la base de datos se le aplicó análisis de regresión logística con selección de variables a pasos hacia atrás (*stepwise backward*), utilizando una computadora personal con paquetería estadística. El estudio se orientó hacia la selección de modelos que produjeran una mejor clasificación de los días en que hubo demanda y de los que no la hubo.

La variable dependiente fue la ocurrencia o no de ocurrencia de demanda de servicio médico por asma, en cualquier día. Las variables independientes, que dan un total de 24, fueron los valores máximos diarios de ozono del día respectivo (O<sub>3</sub>X) y los de PM<sub>10</sub> (PMX), y los valores máximos y mínimos diarios respectivos de humedad relativa y temperatura (RHX, RHN, TMX, TMN), así como los valores de las 24 h previas (O<sub>3</sub>X<sub>24</sub>, PMX<sub>24</sub>, RHX<sub>24</sub>, RHN<sub>24</sub>, TMX<sub>24</sub>, TMN<sub>24</sub>), 48 h previas (O<sub>3</sub>X<sub>48</sub>, PMX<sub>48</sub>, RHX<sub>48</sub>, RHN<sub>48</sub>, TMX<sub>48</sub>, TMN<sub>48</sub>) y 72 h previas (O<sub>3</sub>X<sub>72</sub>, PMX<sub>72</sub>, RHX<sub>72</sub>, RHN<sub>72</sub>, TMX<sub>72</sub>, TMN<sub>72</sub>).

Para este caso, una representación sencilla del modelo de regresión logística es como la siguiente:

$$\log \left[ \frac{\text{prob}(1)}{\text{prob}(0)} \right] = \beta_0 + \beta_1 x_{11} + \beta_2 x_{21} + \beta_3 x_{31} + \dots + \beta_p x_{p1}$$

donde:

prob(1) es la probabilidad de que ocurra el evento de demanda de servicio; prob(0) es la probabilidad de que no ocurra el evento de demanda de servicio;  $x_{11}$ ,  $x_{21}$ ,  $x_{31}$ , ...,  $x_{p1}$  denotan los valores de cada uno de los contaminantes y los parámetros atmosféricos, y  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ , ...,  $\beta_p$  indican el efecto de los contaminantes y los parámetros atmosféricos (coeficientes).

## RESULTADOS

Se registraron 488 demandas de servicio médico por asma (pacientes). En el registro diario se encontró que en 150 días no se presentó demanda de servicio por asma y en 246 días sí se presentó; debido a datos faltantes en el análisis se incluyeron sólo 133 días en que no hubo demanda de servicio médico por asma y 233 en que sí la hubo.

El modelo, con las 24 variables, produjo 71.04% de clasificación acertada, quedando distribuidas la demanda o no de servicio del siguiente modo:

	Clasificación			
	0	1	%	
Observado	0	45	88	33.83
	1	18	215	92.27

Esto es, predice que en 45 días habrá coincidencia de no demanda y en 88 se equivocará, mientras que en 215 días habrá coincidencia de demanda.

Al eliminar las variables RHN24, RHX24, O3X48, TMN48, PMX72 y TMN72 no se produjeron cambios importantes en la predicción; la posterior eliminación de O<sub>3</sub>X, TMN, PMX48, RHX72 y TMN72 incrementó la clasificación acertada a 71.86%, quedando:

	Clasificación			
	0	1	%	
Observado	0	43	90	32.33
	1	13	220	94.42

Siguiendo el razonamiento ya planteado, la eliminación de O<sub>3</sub>X24 incrementó la clasificación acertada a 72.13%, que fue la mayor aproximación, quedando:

	Clasificación			
	0	1	%	
Observado	0	43	90	32.33
	1	12	221	94.85

Las variables que están influyendo, ya sea en sentido positivo o negativo, en la predicción de la ocurrencia del evento, con sus coeficientes y la significancia, son:

Variable	Coficiente	Significancia
PMX	0.0039	
RHN	0.0261	*
RHX	-0.013	
O <sub>3</sub> X72	1.6629	
PMX24	0.0071	*
RHN48	-0.0565	*
RHN72	0.0323	*
RHX48	0.0142	
TMN24	0.0706	
TMX24	0.1372	**
TMX48	-0.1292	
TMX72	0.1404	**
Constante	6.0872	

\* menor al 0.05

\*\* menor al 0.1

Se considera que, a pesar de que no todas las variables tienen una alta significancia estadística, están incluidas en el modelo como las más trascendentes. Las variables que tienen signo positivo indican que su incremento aumenta la probabilidad de que ocurra el evento, mientras que para las que tienen signo negativo su decremento aumenta la probabilidad de que ocurra el evento. En el modelo propuesto, intervienen nueve variables climatológicas, dos de PM<sub>10</sub> y sólo una de O<sub>3</sub>.

Otros modelos con menos variables ya no mejoraron la clasificación acertada.

## DISCUSIÓN

La utilización de modelos para predecir eventos no es nueva. En el caso de la predicción de eventos médicos, resultan muy útiles para tener una base de partida, sin que sean estrictamente acertados al 100%, sino que la experiencia va conformando los hallazgos.



En el caso de la predicción de demanda de servicio médico por asma, el modelo que se propone predice con un acierto hasta un poco mayor de 72%, compuesto por 12 variables (9 climatológicas y 3 de contaminantes).

De acuerdo con los hallazgos, no existe una variable única que explique el modelo; por el contrario, deben tenerse presentes todas las variables que se mencionan, ya que así se podrá tener una mejor clasificación de los días de demanda y de no demanda de servicios médicos, siendo preferible que se prevea que va a ocurrir el evento y no suceda, a esperar que no ocurra y que se llegue a presentar. Esto es, si bien el modelo clasifica mejor al evento y al no evento lo hace en un poco más de 72%, es útil que el sistema médico se implante para dar la respuesta, aunque no ocurra, ya que será en un porcentaje bajo.

El ozono no fue un factor importante para explicar la demanda de servicio médico por asma. La concentración máxima de ozono a las 72 h previas resultó importante, aunque los hallazgos sugieren que este contaminante interviene después de que lo hacen otras variables, como la concentración máxima de partículas menores de 10 micras tanto el día del registro del evento como a las 24 h previas, así como la humedad relativa y la temperatura.

En conclusión, en este trabajo se describe un modelo que predice la demanda o no de servicios médicos por asma, con un acierto un poco mayor de 72%. En el modelo intervienen las concentraciones de partículas menores de 10 micras, la temperatura y la humedad relativa, tanto en el día del evento como a las 24, 48 y 72 h previas, con un total de 12 variables. El ozono no fue un factor importante para explicar la demanda de servicio médico por asma, aunque resultó importante la concentración máxima de ozono a las 72 h previas.

#### Referencias

1. Glasser M, Greenbury L. Air pollution, mortality and weather. *Arch Environ Health* 1971; 22: 334-343.
2. Dockery DW, Pope AC, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993; 329:1753-1759.
3. Buechley RW, Riggan WB, Hasselblad V, Van Bruggs JB. SO<sub>2</sub> levels and perturbation in mortality. *Arch Environ Health* 1973; 27: 134-337.
4. Hecker H, Basler HD, Wolf E. Schwankungen der mortalität in Beziehung zur Luftverschmutzung. *Methods Inf Med* 1975; 14: 218-223.
5. Coughlin SS, Nass CC, Pickle LW. Regression methods for estimating attributable risk in population-based case-control studies: A comparison of additive and multiplicative models. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 305-313.
6. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrow B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 725-734.
7. Lebowitz MD. Utilization of data from human population studies for setting air quality standards: evaluation of important issues. *Environ Health Perspect* 1983; 52:193-205.
8. Hall JV, Winer AM, Kleinman MT. Valuing the health benefits of clean air. *Science* 1992; 255: 812-817.
9. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the National Study of Health and Growth 1973-1986. *Br Med J* 1990; 300: 1306-1310.
10. Carr W, Zeitel L, Weiss K. Variations in asthma hospitalizations and death in New York City. *Am J Public Health* 1992; 82: 59-65.
11. De Palo VA, Mayo PH, Friedman P. Demographic influences on asthma admissions rates in New York City. *Chest* 1994; 106: 447-451.
12. Berciano FA, Dominguez J, Álvarez F. Influence of air pollution on extrinsic childhood asthma. *Ann Allergy* 1989; 62: 135-142.
13. Tseng RYM, Li CK, Spinks JA. Particulate air pollution and hospitalization for asthma. *Ann Allergy* 1992; 68:425-432.
14. Schwartz J, Slater D, Larson V, Pierson WE, Koenig JO. Particulate air pollution and hospital emergency room visits for asthma in Seattle. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 826-832.
15. Keller R. Auswirkungen des troposphärischen ozons auf die atmungsorgane des menschen. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992; 81: 431-439.
16. Barter T, Prater MR. Asthma: better outcome at lower cost? The role of the expert in the care system. *Chest* 1996; 110:1589-1596.

1869

# Población celular del pulmón

Primera de dos partes

MIGUEL O. GAXIOLA,\* ARMANDO ZEPEDA-RODRÍGUEZ,\* CÉSAR VALDEZ-ORTIZ\*

## RESUMEN

Este trabajo de revisión incluye los principales aspectos anatómicos, histológicos, ultraestructurales, bioquímicos y fisiológicos del pulmón. El epitelio de las vías aéreas está formado por las siguientes células: ciliadas, caliciformes, serosas, en cepillo, intermedias, oncocitos, neuroendocrinas, de Kultschitzky y de Clara. Las más abundantes son las ciliadas; sus cilios poseen nueve pares de microtúbulos periféricos y dos centrales, y los brazos de dineína interno y externo y ATP-asa, responsables de su movilidad. Las segundas células más frecuentes son las caliciformes. Son las encargadas de la producción de moco. La célula de Clara se localiza en la vía aérea pequeña, posee gran actividad metabólica, con función detoxificadora de sustancias extrañas, y participa en la formación del surfactante. El alvéolo está compuesto por los neumocitos tipos I y II. El primero forma, junto con la célula endotelial, la membrana alvéolo-capilar, que es la unidad anatómica-funcional del pulmón donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso. El neumocito tipo II se encarga de la restitución del epitelio alveolar y es el principal productor del surfactante. El intersticio está formado por fibras, principalmente de colágena y elastina, por diversas sustancias como los proteoglicanos y por células, siendo la más común el fibroblasto. Se mencionan también las células de la inflamación y la respuesta inmunitaria.

**Palabras clave:** anatomía, población celular, pulmón, vías aéreas, parénquima pulmonar, alvéolo, células inflamatorias, irrigación.

## INTRODUCCIÓN

El peso promedio de ambos pulmones es de 1,060 g en el hombre y de 940 g en la mujer; es de mayor peso el derecho para uno y otro sexo.<sup>1</sup> Los pulmones están organizados en lóbulos, segmentos, lobulillos y acinos.

\* Departamento de Investigación en Morfología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México DF.

*Correspondencia:* Dr. Miguel O. Gaxiola, Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Tlalpan 4502, CP 14080, México DF.

## ABSTRACT

In this review a brief description of the anatomical, histological, ultrastructural, biochemical and physiological features of the lung is presented. The airway epithelium is composed by the following cells: ciliated, goblet, serous, brush, intermediate, oncocytes, neuroendocrine, Kultschitzky, and Clara cells. Ciliated cells are the foremost abundant cells. Their cilia have nine pairs of peripheral microtubules and two central ones, as well as internal and external chains of dynein and ATP-ase, responsible of their motility. The second most frequent cells are goblet cells. They are responsible for the mucus production. Clara cells are localized to the small airways, possess a high-degree metabolic activity, have a foreign substance detoxifying function, and participate in the surfactant formation. Alveoli are composed by the type I and type II pneumocytes. The former, along with endothelial cells, integrates the anatomical-functional unit of the lung where gas interchange is carried out, the alveolo-capillary membrane. Type II pneumocytes are responsible for the alveolar epithelium restitution, and they are the main producers of surfactant. Interstitium is composed by fibers, mainly of collagen and elastin, and by several other substances, such as proteoglycans, and cells, such as fibroblasts. Cells involved in inflammatory and immunological responses are also mentioned.

**Key words:** anatomy, cell population, lung, airways, lung parenchyma, alveolus, inflammatory cells, blood supply.

Un acino es la unidad de parénquima pulmonar que es ventilada por un bronquiolo respiratorio de primer orden, y su número en el pulmón sano varía de 20,000 a 65,000, según diferentes autores.<sup>1</sup> Cada uno de los lóbulos pulmonares está separado por tabiques o septos, bien desarrollados desde el nacimiento, que están constituidos por tejido fibroso y una capa elástica que se continúa con la capa elástica de la pleura visceral. Estos tabiques se definen mejor en las porciones apicales y en las bases, no así en las porciones laterales, donde están casi ausentes. Los tabiques son más aparentes en la periferia del pul-

món hasta una profundidad de 2 a 3 cm, y ahí se sitúan las ramas de las venas pulmonares y los linfáticos.<sup>1</sup>

Para su estudio los pulmones pueden ser divididos en:

1. *Vías aéreas* (tráquea, bronquios, bronquiolos terminales).
2. *Parénquima pulmonar* (bronquiolos respiratorios, conductos alveolares, sacos alveolares, alvéolos, intersticio).
3. *Vasos* (arterias, arteriolas, capilares, venas, linfáticos).
4. *Nervios*.

### VÍAS AÉREAS

Las vías aéreas, también denominadas árbol traqueo-bronquial, se ramifican dicotómicamente en un promedio de 23 generaciones desde la tráquea hasta los sacos alveolares.<sup>2</sup> El número de ramas bronquiales a partir de los bronquios principales hasta el bronquiolo terminal es variable de un pulmón a otro y dentro de un mismo pulmón, calculándose que existen 25 ramas en las zonas axiales y 6 en las zonas centrales.<sup>1</sup>

Las principales diferencias entre bronquios y bronquiolos son que estos últimos se sitúan dentro de los lóbulos y tienen en general un diámetro menor a 1 mm. Además, los bronquiolos son considerados estructuras respiratorias a partir de los bronquiolos respiratorios, mientras que antes de ellos sólo se consideran vías conductoras de aire.<sup>1</sup> Cada bronquiolo terminal da origen a una a tres generaciones de bronquiolos respiratorios, que a su vez se dividen en dos a tres conductos alveolares, cada uno de los cuales origina de dos a cuatro sacos alveolares. A partir de estos últimos nacen los alvéolos (figuras 1 y 2).<sup>3</sup>

La estructura de los bronquios principales es muy semejante a la de la tráquea, pero al entrar al hilio cambian sus anillos cartilaginosos por placas de cartilago que se distribuyen alrededor de toda la circunferencia del bronquio. El tamaño de estas placas disminuye paulatinamente hasta desaparecer en los bronquios subsegmentales de alrededor de 1 mm de diámetro.<sup>1</sup> A medida que las vías aéreas se alejan del hilio, el cartilago disminuye de tamaño, la cantidad de músculo liso aumenta, las glándulas



Figura 1. Pulmón de rata: muestra la división de las vías aéreas intraparenquimatosas. BT = bronquiolo terminal; BR = bronquiolo respiratorio; flechas = conductos alveolares; SA = sacos alveolares. Tinción HE. 500 x.

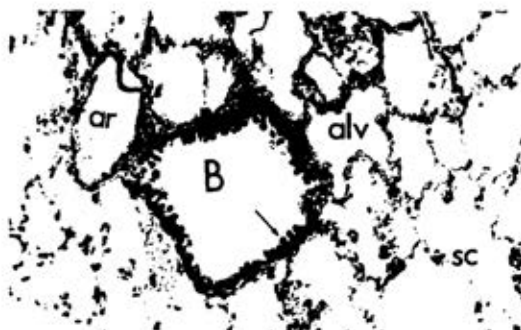


Figura 2. Pulmón de rata: En el centro hay un bronquiolo terminal (B); la flecha señala a las células de Clara que hacen protrusión hacia la luz; ar = arteria; alv = alvéolo; SC = saco alveolar. Tinción HE. 1,120 x.

submucosas son menores en tamaño y número y la altura del epitelio disminuye hasta ser cúbico en los bronquiolos. Los bronquiolos corresponden aproximadamente a las divisiones 12 a 15 de la vía aérea, poseen un diámetro promedio entre 0.3 y 0.5 mm y carecen de glándulas submucosas y cartilago.<sup>1</sup>

Las paredes de las vías aéreas tienen tres funciones principales:

1. Protección y limpieza (efectuadas por el moco y los cilios).
2. Control del calibre (regulado por el músculo liso).
3. Estabilidad mecánica (dada por el cartilago y el músculo liso).



Figura 3. Corte de tráquea de perro: e = epitelio, muestra células que se tiñen más oscuro que corresponden a moco de las células caliciformes; G = glándulas submucosas; C = cartílago. Tinción PAS 525 x.

De dentro hacia fuera se identifican en las vías aéreas las siguientes capas: mucosa, lámina propia, submucosa, cartílago (en tráquea y bronquios) y adventicia (figura 3). A continuación se describirá la población celular que normalmente se encuentra en la mucosa, así como las células encargadas de las respuestas inflamatoria e inmunológica en el pulmón.

#### Mucosa

Está constituida por el llamado epitelio respiratorio, que es de tipo pseudoestratificado y ciliado y que realiza las siguientes funciones:<sup>4</sup>

1. Barrera protectora (las fuertes uniones intercelulares le confieren un carácter impermeable).
2. Producción de secreciones de características bifásicas: moco en la fase gel, y proteínas, lípidos y iones en la fase sol.
3. Limpieza (realizada por los cilios que mueven el moco hacia la parte proximal de la vía aérea).
4. Restauración después de que las células han sido lesionadas.
5. Regulación de otras estructuras de la vía aérea, como son músculo liso, vasos sanguíneos y células de la inflamación.

En su mayor parte, este epitelio se compone básicamente de tres tipos de células: ciliadas, caliciformes y basales (existen aproximadamente cinco

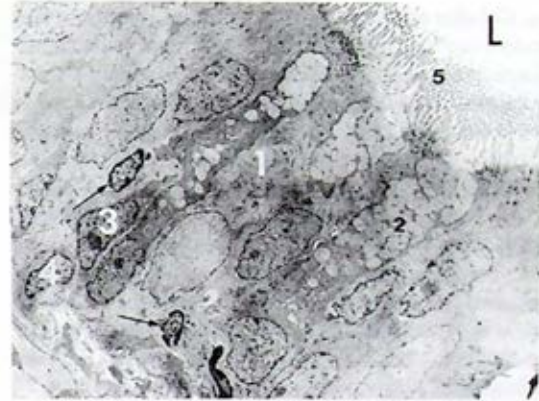


Figura 4. Micrografía electrónica de transmisión de tráquea de perro, muestra el epitelio pseudoestratificado; las diferentes células están marcadas con números: 1 = ciliada; 2 = caliciforme; 3 = intermedia; 4 = basal; 5 = cilios; L = luz del epitelio; las flechas señalan linfocitos. 3,190 x.

células ciliadas por una caliciforme)<sup>5-7</sup> y, en menor cantidad, por células serosas, en cepillo, intermedias, y de Kultschitzky (células claras o argirófilas). Existen pocas diferencias ultraestructurales de las células ciliadas y caliciformes del humano con respecto a las de otras especies animales, como el perro, hámster, ratón, puerco, conejo y rata.<sup>8-11</sup>

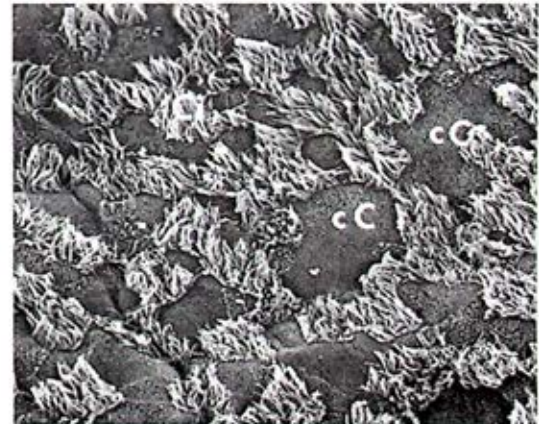


Figura 5. Micrografía electrónica de barrido de bronquiolo de rata, muestra células ciliadas (Ci) que alternan con células carentes de cilios etiquetadas como cC y corresponden a células de Clara. 1,600 x.

**Células ciliadas** (figuras 4, 5, 6 y 7). Son de forma más o menos cilíndrica, miden  $20\ \mu\text{m}$  de altura por  $7\ \mu\text{m}$  de ancho; en su base tienen un diámetro aproximado de  $3\ \mu\text{m}$ , por lo cual se apoyan en la membrana basal. Su unión a otras células es por medio de desmosomas, formando interdigitaciones complejas. Su citoplasma es más electrolúcido que el de las células no ciliadas, ya que no posee gránulos ni productos de secreción, y su número de ribosomas no es muy abundante. No posee gran cantidad de organitos intracitoplásmicos, mismos que están localizados en la parte inferior de la célula y que incluyen: retículo endoplásmico rugoso (RER), ribosomas libres, algunos tonofilamentos, retículo endoplásmico liso (REL), cuerpos multivesiculares, escasos lisosomas y gránulos de glucógeno. Es posible distinguir un aparato de Golgi bien desarrollado por encima del núcleo (que posee un nucléolo prominente). En el extremo apical de la célula se encuentra gran cantidad de mitocondrias, muy cerca de los corpúsculos basales y estructuras radiculares, donde se insertan los cilios (figura 7).<sup>10</sup>

El número de cilios de cada célula varía de 100 a 400, tienen una longitud de aproximadamente  $7\ \mu\text{m}$  y un diámetro de  $0.3\ \mu\text{m}$ . Entre los cilios se encuentran un número de microvellosidades en una proporción de un tercio en relación con los cilios, miden  $2\ \mu\text{m}$  de largo por  $0.1\ \mu\text{m}$  de diámetro.<sup>5</sup> Un estudio con microscopio de barrido en ratones muestra que la longitud de los cilios disminuye progresivamente a medida que se avanza por la vía aérea (figura 5).<sup>12</sup> La morfología de los cilios es la misma para cualquier estructura que posea cilios, sin importar la localización o la especie, sea planta o animal.<sup>5,13</sup>

El cuerpo del cilio posee un arreglo longitudinal de microtúbulos que recibe el nombre de axonema, los cuales están incluidos en matriz citoplasmática y recubiertos por una continuación de la membrana celular.<sup>13</sup> En su extremo distal presenta una estructura en forma de gancho,<sup>5,10,14</sup> cuya función exacta no se conoce, pero es posible que le sirva para anclarse a la capa de moco durante el transporte mucociliar.<sup>16</sup> El axonema está compuesto de nueve pares de microtúbulos que toman arreglo a manera de anillo, rodeando un par central. Los pares periféricos se identifican como A y B, de menor y mayor diámetro,

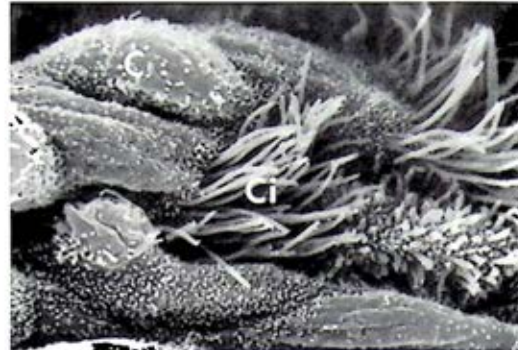
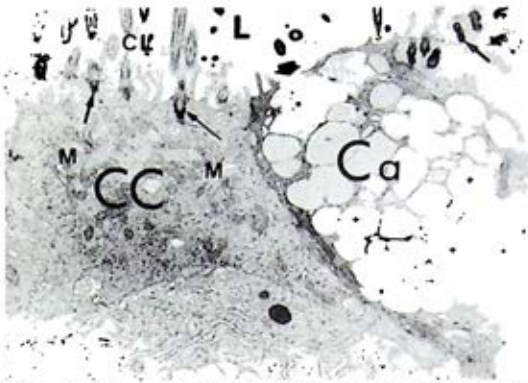


Figura 6. Micrografía electrónica de barrido de bronquiolo de rata, muestra células ciliadas (Ci) y de Clara (C) en detalle. 8,000 x.

respectivamente. En el A se encuentran dos estructuras llamadas brazos de dineína interno y externo, los cuales contienen ATPasa. Cada uno de estos pares periféricos están conectados por uniones de nexina, a la vez que se conectan con los pares centrales por medio de estructuras que reciben el nombre de ejes radiales (de manera semejante a los rayos de una rueda de bicicleta) (figura 8). El movimiento ciliar está dado por un deslizamiento entre los microtúbulos A y B, por interacciones bioquímicas entre la dineína y la ATPasa.<sup>14</sup> Las uniones de nexina y los ejes radiales no toman parte en el proceso de deslizamiento microtubular, pero es posible que tengan un papel regulador de este deslizamiento por medio de un "encorvamiento" de los ejes radiales, lo que puede ser responsable de la propagación del movimiento ondulatorio del cilio.<sup>13</sup>

En el extremo distal del cilio los pares periféricos se reducen a un solo microtúbulo B. Los centrales empiezan a desaparecer de la superficie celular y quedan incluidos en una estructura de tipo septal. Los pares periféricos se continúan con el cuerpo basal, y en la superficie se convierten en tripletes por adición de un microtúbulo incompleto al microtúbulo B.<sup>13</sup> Existen dos tipos de cuerpos basales: tipo I, cuando los microtúbulos terminan en la superficie celular, y tipo II, cuando terminan antes de la superficie celular. El de tipo II se encuentra en la tráquea del humano. La función de la raíz del cilio es servir como sitio de anclaje del axonema a la célula.<sup>13</sup>



**Figura 7.** Micrografía electrónica de transmisión de bronquio de rata, muestra en detalle dos células del epitelio: Ciliada = CC: La M señala mitocondrias en su polo apical y las flechas corpúsculos basales, sitios de inserción de los cilios; Ca = caliciforme: que contiene gran cantidad de estructuras electroopacas señaladas con los signos + que corresponden a gránulos de moco. 8,700 x.

Los cilios pueden sufrir diversas alteraciones morfológicas debido a agentes externos, como agentes irritantes e infecciones.<sup>16</sup> Después de una infección viral existe un desprendimiento de células ciliadas, con sustitución de nuevas células ciliadas a través de células indiferenciadas; sin embargo, ante estímulos repetidos se produce una hiperplasia de células indiferenciadas y caliciformes.<sup>17</sup>

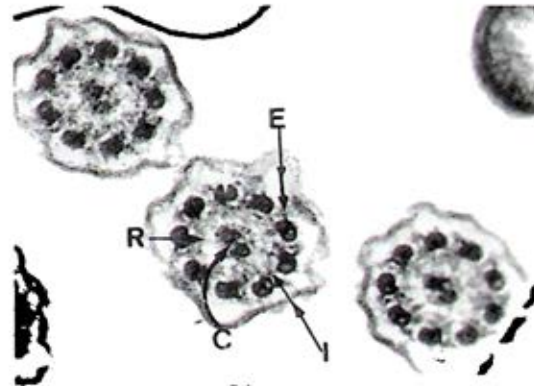
Actualmente se reconocen diversas alteraciones ultraestructurales genéticas de los cilios, las cuales pueden ser resumidas de la siguiente manera:<sup>17</sup> a) Defectos en los brazos de dineína, ya sea por falta de ambos brazos, defectos parciales, falta de brazo externo o interno; b) defectos en los ejes radiales, y c) defectos a nivel de microtúbulos por traslocación, por delección o por aumento en el número (microtúbulos supernumerarios).

**Células caliciformes** (figuras 4 y 7). En la mucosa normal existen en cantidad de 6,800 por mm<sup>2</sup>, pero en los casos de traqueobronquitis crónica su número aumenta a 10,000 por mm<sup>2</sup> aproximadamente.<sup>11</sup> La cantidad de estas células es mayor en la parte distal y en la porción cartilaginosa de la tráquea.<sup>6</sup> En ratas no expuestas a agentes patógenos específicos se ha visto que existe una disminución de células caliciformes.<sup>18</sup> A nivel de los bronquiolos su número es escaso, pero se incrementa de igual manera en pro-

cesos inflamatorios crónicos que afectan la vía aérea.<sup>19,20</sup>

El microscopio electrónico (ME) revela que poseen un citoplasma electroopaco debido a la gran cantidad de gránulos mucosos (figura 7) y ribosomas en la porción apical, que en la forma madura de la célula son abundantes y le dan su forma característica de cáliz. En su etapa inmadura, o cuando están vacías, son de forma alargada. Su núcleo es oval, de forma irregular, situado en la porción inferior, rodeado de escasas mitocondrias y tonofilamentos, poseen un nucléolo pequeño. Se unen a células vecinas por su parte inferior por medio de desmosomas; el resto de la célula está separada por un espacio intercelular irregular, a excepción de su porción apical, donde se unen por fuertes complejos de unión. Se les identifica un aparato de Golgi bien desarrollado situado por encima del núcleo; el RER se encuentra disperso. Sus gránulos de secreción están recubiertos por membrana celular en forma discontinua; el contenido de estos gránulos es fibrilar u homogéneo de baja densidad, y en la rata poseen un centro electrodenso.<sup>9</sup>

La secreción de la célula es de tipo apocrino.<sup>21</sup> Sus gránulos son vertidos a la luz en muchos casos con su membrana intacta, y se acompañan de algunos ribosomas, mitocondrias y otros componentes citoplás-



**Figura 8.** Micrografía electrónica de transmisión de tráquea de rata. Muestra tres cilios cortados transversalmente: La C señala al par central de microtúbulos; la flecha blanca a uno de los pares periféricos; E = brazo externo de dineína, I = brazo interno; R = ejes radiales. 40,000 x.

micos. La secreción se lleva a cabo a través de poros o excavaciones de la superficie celular en forma de cráter (figura 7). Las células maduras poseen un borde con escasas microvellosidades.

*Células epiteliales serosas.* Son células que difícilmente se les encuentra en el epitelio traqueobronquial del humano adulto, donde posiblemente han sido transformadas en células mucosas por la influencia de los contaminantes del aire.<sup>21</sup> Es más frecuente hallarlas en fetos humanos y en el recién nacido, así como en el epitelio traqueobronquial de la rata de manera abundante.<sup>5</sup> Son semejantes a las células serosas de las glándulas submucosas bronquiales,<sup>8,23</sup> y, dadas sus características morfológicas, se les creyó estrechamente relacionadas con las células de Clara.<sup>10,24</sup> Al ME se observa que están en estrecha relación con la membrana basal (MB) y con la luz de la vía aérea. Su citoplasma es electrodensito, característica dada por su alto contenido en RER. El núcleo es irregular y se sitúa en la base. En su porción apical se encuentra un número variable de gránulos de secreción electrodensos cubiertos de membrana, cuya forma es redonda y de tamaño aproximado de 600 nm de diámetro (son más pequeños que los gránulos de las células caliciformes). Su superficie está cubierta por un pequeño número de microvellosidades.<sup>5</sup>

*Células en forma de cepillo.* Se les ha encontrado principalmente en el epitelio traqueobronquial y alveolar de la rata, donde reciben el nombre de neumocito tipo III.<sup>25</sup> Su presencia en el epitelio traqueobronquial humano es dudosa.<sup>9,26</sup> Por su aspecto semejante a las células del epitelio gastrointestinal, se piensa que tienen un papel en la absorción de líquidos.<sup>25</sup> Su nombre está dado por su borde característico de microvellosidades bien definidas, que son más largas, anchas y uniformes y con mayor contenido de filamentos axiales que las células caliciformes o que las células potencialmente ciliadas.<sup>27</sup> Están rodeadas en su mayor parte por un espacio intercelular, pero en su extremo apical poseen uniones estrechas y pocos desmosomas. Su RER está bien desarrollado, y carece de gránulos secretorios. Otra de sus características es contener un buen número de filamentos distribuidos por todo el citoplasma.<sup>5,28</sup>

*Células basales* (figura 4). Se les encuentra pre-

dominantemente en la tráquea y bronquios extrapulmonares, pero también en bronquiolos.<sup>8</sup> Se sitúan en la parte inferior del epitelio, a lo largo de la membrana basal, dándole el carácter de epitelio pseudoestratificado. Se encuentran separadas por amplios e irregulares espacios intercelulares, y las interacciones entre las células se llevan a cabo por largos procesos citoplasmáticos que en algunas zonas forman desmosomas. Su núcleo es grande, dentado, el cual ocupa la mayor parte de la célula. Poseen gran cantidad de ribosomas y tonofilamentos, su aparato de Golgi es pequeño, tiene escasas mitocondrias y gránulos de glucógeno, el RER es pequeño, y ocasionalmente se encuentran lisosomas.<sup>5</sup>

Tradicionalmente se ha considerado a las células basales como las responsables de la regeneración del epitelio, pero algunos estudios muestran que posterior a la lesión de éste son las células columnares no ciliadas (serosas, intermedias, caliciformes y de Clara) las encargadas de esta tarea.<sup>28</sup> Pero en los casos que las células no ciliadas son desprendidas del epitelio, las células basales son las que proliferan.<sup>29,30</sup>

*Células intermedias* (figura 4). Se encuentran situadas por encima de las células basales, formando una capa poco definida. Tienen forma alargada, con su diámetro mayor dirigido hacia la luz epitelial. Poseen un núcleo oval, citoplasma abundante con mitocondrias y RER, pero menor cantidad de tonofilamentos que las células basales. Las interacciones con otras células son a través de proyecciones citoplásmicas y, en ocasiones, por desmosomas. Estas células usualmente no alcanzan la superficie luminal, a excepción de en la rata, donde se ha visto que poseen un borde con microvellosidades. Como su nombre lo indica, es una célula que, previa diferenciación, dará origen a las otras células de la luz epitelial.<sup>6</sup>

*Oncocitos.* Son células epiteliales de gran tamaño que poseen abundante citoplasma eosinofílico granular, y núcleo pequeño hiperromático. Se les encuentra en diversos órganos, como glándulas paratiroideas (células oxifílicas), glándula tiroidea (células de Hürtle) y glándulas salivales (oncocitos). Estas células se incrementan con la edad, por lo que se les considera como células epiteliales con cambios degenerativos o involutivos. En el ser humano se les ha

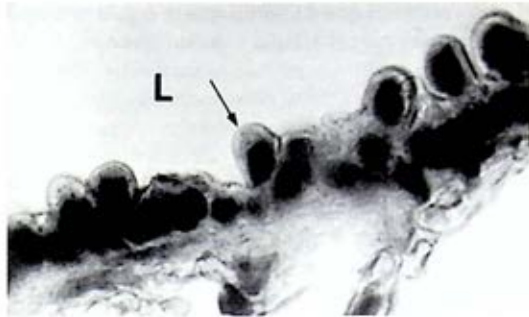


Figura 9. Fotomicrografía de pulmón de rata; detalle de un bronquiolo terminal que señala con una flecha a las células de Clara; L = luz del bronquiolo. Tinción HE: 5,750 x.

encontrado en la nasofaringe,<sup>29</sup> tráquea y glándulas mucosas.<sup>31</sup>

Experimentalmente se han logrado producir en ratones expuestos a oxígeno a concentraciones de 100% en forma continua. Se les encontró en bronquios, bronquiolos y alvéolos. Una característica notoria en estas células es el incremento en el número de mitocondrias, que ocupan la mayor parte del citoplasma.<sup>5</sup>

**Células neuroendocrinas.** Se les encuentra en forma aislada o formando grupos que reciben el nombre de cuerpos neuroepiteliales. Presentan características semejantes a las células del llamado sistema APUD (captación de precursores de aminas y descarboxilación). Poseen gránulos electrodensos que almacenan hormonas aminopeptídicas que actúan sobre el músculo liso de las vías aéreas.

Las células neuroepiteliales se encuentran en todo el epitelio traqueobronquial, a diferencia de los cuerpos neuroepiteliales, que se localizan en las porciones más distales de las vías aéreas, predominantemente en las zonas de bifurcación. Se conocen al menos tres subtipos de células neuroendocrinas, las cuales participan en diversas funciones de tipo endocrino, paracrino, receptosecretorio o de sensibilidad a la hipoxia.<sup>16</sup>

**Células de Kultschitzky.** Se les llama también células claras o argirófilas. Poseen gránulos electrodensos y es frecuente encontrarlas en pulmones fetales, pero su número disminuye notablemente en pulmones adultos. Aunque sus funciones no son bien

conocidas, es posible que estén asociadas con secreción de factores de crecimiento y diferenciación, y pueden tener respuesta a la hipoxia en el pulmón inmaduro, aunque hay pruebas recientes de que constituyen una variante de las células del sistema APUD, y que tienen un papel en las reacciones de anafilaxia e hipersensibilidad, por vías aún no conocidas.<sup>32</sup>

**Células de Clara** (figuras 5, 6 y 9). Su nombre descriptivo es el de célula bronquiolar secretoria no ciliada. Su descubrimiento lo realizó Kölliker en 1881, pero su descripción detallada la hizo en 1937 Clara, de quien recibe su nombre. Estas células, junto con las ciliadas bajas, forman la mayor parte del epitelio de los bronquiolos terminales, además de algunas células en cepillo, células K, leucocitos globulares y células basales.<sup>5</sup> Son más abundantes en los bronquiolos, pero se les ha encontrado en los bronquios de la región hiliar de la rata,<sup>6</sup> y posiblemente en la tráquea del ratón.<sup>10</sup>

Esta célula ha sido ampliamente estudiada en diversos animales, incluyendo al ser humano, y su morfología es muy similar en todos ellos. Son células de aspecto cuboidal bajo, con núcleo central de aproximadamente un tercio de la célula, que muestra una invaginación central profunda y que protruye hacia la luz del bronquiolo. En su extremo apical tiene el aspecto de domo, de forma redondeada y con proyecciones digitiformes, que al ME de transmisión se observa que contienen REL, incluido en una matriz electrolúcida amorfa unido a membrana, contenido que la célula vierte hacia la luz como una secreción de tipo apocrino. Posee en su porción apical un número no muy grande de gránulos electrodensos recubiertos de membrana celular. El RER se localiza generalmente en las porciones basales laterales alrededor del núcleo. Las diferentes especies poseen mitocondrias de diversos tamaños e interdigitaciones en las partes laterales de las células.<sup>33</sup>

Los datos actuales ponen a la célula de Clara como uno de los principales sitios del metabolismo xenobiótico (literalmente, *capacidad de vivir con extraños*) vía el sistema de la citocromo P450 monooxigenasa,<sup>34,35</sup> y se le ha encontrado como una proteína P450 asociada a membrana en el conejo y en las zonas ricas de REL en la célula.<sup>36</sup> Se han identificado



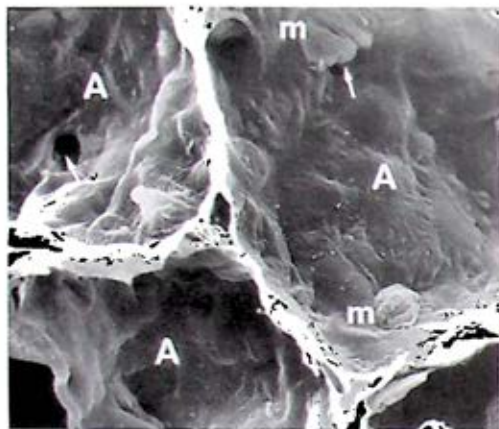


Figura 10. Micrografía electrónica de barrido de pulmón de rata: muestra tres alvéolos (A); dos macrófagos alveolares (m); las flechas señalan poros de Kohn. 2,403 x.

en las células de Clara de rata otras enzimas involucradas en la transformación xenobiótica, como: NADPH-citocromo-P450-reductasa, epóxido-hidrolasa, y algunas isoenzimas de la glutatión-S-transferasa.<sup>37</sup> Se sabe que las células de Clara poseen cuatro veces más proteínas de citocromo P450 que el neumocito II y los macrófagos alveolares.<sup>38</sup>

Se ha determinado que producen tres diferentes proteínas secretorias, con pesos que oscilan entre 10 y 200 kd.<sup>34,36</sup> Es al parecer fuente de algunas apoproteínas y la mayor fuente de antileucoproteasas del surfactante,<sup>34,38-41</sup> que tienen un fuerte efecto inhibitorio de proteínas de polimorfonucleares.

La célula de Clara parece ser la principal célula reguladora de la actividad celular en la zona centroacinar, y fuente de metabolitos del ácido araquidónico.<sup>33,42</sup>

La regulación de su secreción no se conoce con certeza, pero al parecer está regulada por mecanismos neurohumorales<sup>39</sup> de predominio adrenérgico  $\beta$ , ya que la adrenalina y el isoproterenol producen acentuada degranulación de estas células y este efecto es bloqueado por el propranolol. Estudios *in vitro* de pulmones con alteraciones en la ventilación muestran que se produce degranulación de estas células, y que este efecto es inhibido por indometacina, lo que sugiere que existe una relación mediada por prostaglandinas liberadas en el pulmón.<sup>33</sup>

Hay estudios que sugieren que la célula de Clara es progenitora de sí misma y de las células ciliadas bronquiolares.<sup>34</sup> En condiciones normales tienen un bajo índice de recambio, pero en procesos de lesión del epitelio con  $\text{NO}_2$  hay un aumento de este índice de 10 a 20 veces.<sup>43</sup>

### Células de la inflamación y de la respuesta inmunitaria en el pulmón

Se describirán algunas de las células involucradas en las respuestas inflamatoria e inmunológica pulmonar, como son el macrófago alveolar, linfocitos, neutrófilos, células cebadas y eosinófilos.

**Macrófago alveolar** (figuras 10, 11, 12 y 13). Es la célula representativa del sistema fagocítico macrófágico mononuclear, y es la célula no parenquimatosa más abundante del pulmón; hay de 5 a 10 macrófagos por cada linfocito.<sup>44</sup> El número total de macrófagos es de  $23 \times 10^9$  células, por lo que le corresponde un cuarto lugar en abundancia, siendo superado sólo por las células endoteliales, las células intersticiales (como grupo), y los neumocitos II.<sup>45</sup> Además, es una de las células más grandes del pulmón, ya que tiene un volumen medio de  $2,491 \mu\text{m}^3$ ; su núcleo ocupa el segundo lugar en tamaño.

Se les encuentra tanto en el intersticio como en la superficie epitelial del alvéolo, ya sea adherido a la pared o al surfactante y otros fluidos alveolares y de las vías aéreas, y su número es mayor en proporción inversa al diámetro de estas últimas.<sup>46</sup> Se caracteriza



Figura 11. Micrografía electrónica de barrido de pulmón de rata. Detalle de la figura 10. m = macrófago alveolar; p = poro de Kohn. 5,603 x.

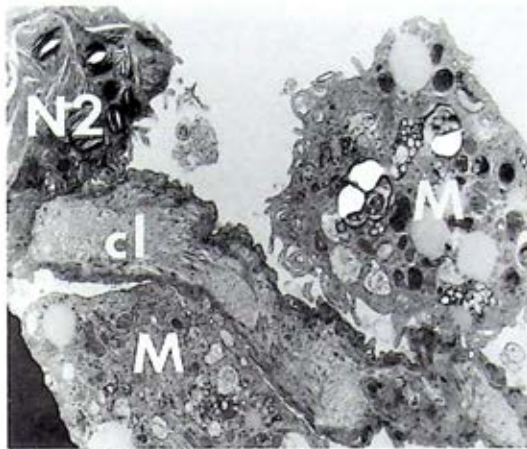


Figura 12. Micrografía electrónica de transmisión de pulmón de perro: M = macrófagos alveolares; N2 = neumocito II; Cl = colágena en el intersticio. 5,700 x.

por el gran tamaño de sus lisosomas y vacuolas lisosomales. Su núcleo es esférico, con heterocromatina en su periferia y con nucléolo bien definido. Posee un citoesqueleto que le confiere su forma, le otorga movimiento y contribuye en varios aspectos de la secreción y adhesión celular. Este citoesqueleto está constituido por microfilamentos de actina, filamentos intermedios y microtúbulos (con predominio de tubulina).<sup>47</sup>

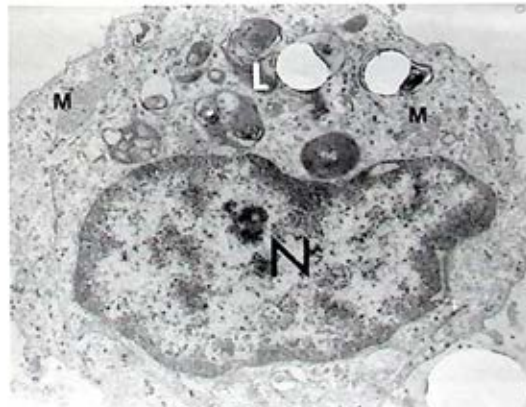


Figura 13. Micrografía electrónica de transmisión de pulmón humano de un macrófago alveolar: N = núcleo, M = mitocondrias, L = fagosomas que contienen partículas del surfactante fagocitado; la flecha blanca señala al retículo endoplásmico rugoso. 6,600 x.

Los macrófagos son muy importantes en el mantenimiento de la estructura normal del pulmón mediante su función fagocítica de partículas y microorganismos, y desempeñan un papel fundamental como células accesorias de la respuesta inmunitaria. Son capaces de reclutar y activar a otras células inflamatorias, poseen acciones de mantenimiento y reparación (pues tienen la capacidad de moverse, reconocer señales externas y pueden secretar gran cantidad de productos del sistema de NADPH-oxidasa, lípidos bioactivos, tromboxanos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas, factores del complemento y de la coagulación, transferrina, etc., localizados en los fagolisosomas), ayudan en la vigilancia contra tumores y son moduladores de la fisiología normal del pulmón.<sup>46</sup>

El origen del macrófago es el monocito de la médula ósea. Su vida media es larga y varía de meses a años.<sup>48-50</sup> Su renovación puede ocurrir ya sea por diferenciación de nuevos monocitos localizados en los capilares pulmonares o por proliferación local de sí mismos.<sup>50</sup> Existen varias subpoblaciones de macrófagos alveolares que han sido clasificadas de acuerdo con sus marcadores de superficie, propiedades fagocíticas y liberación de mediadores.<sup>51</sup>

**Linfocitos** (figura 14). El origen de los linfocitos en el pulmón es la médula ósea. Morfológicamente pueden ser clasificados de la manera clásica en linfocitos pequeños, medianos y grandes, de acuerdo con la proporción núcleo/citoplasma. El linfocito pequeño es el más abundante, le corresponde 85% del total de linfocitos, mide 7-8  $\mu\text{m}$ , su núcleo es redondo, con una ligera indentación que en ocasiones llega a ser una muesca más profunda. Su citoplasma es escaso y con pocos organitos. El linfocito grande mide 9-15  $\mu\text{m}$  y constituye el 5-10% de la población, su núcleo es más regular y menos denso que el de los pequeños; se cree que los linfocitos grandes son formas inmaduras de los linfocitos pequeños que han sido activados por división o por células efectoras.<sup>47</sup> Existen pocas diferencias morfológicas entre los distintos tipos de linfocitos, por lo que es necesario para estos fines una caracterización de subpoblaciones por medio de marcadores de superficie.

Ontogénicamente los linfocitos se clasifican en: 1) Linfocitos T, derivados del timo y responsables de

la respuesta de tipo celular. 2) Linfocitos B, provenientes de las bolsas de Fabricio, que participan en la respuesta de tipo humoral. 3) Linfocitos no T ni B, que reciben el nombre de células NK (asesinas naturales).

Con marcadores de superficie pueden ser clasificados, en términos generales, como: 1) CD3, linfocitos T maduros. 2) CD4, linfocitos T maduros con capacidad de inducir la producción de inmunoglobulinas por las células B; son llamados linfocitos T inductores/cooperadores. 3) CD8, linfocitos T supresores/citotóxicos. 4) Linfocitos B, que expresan inmunoglobulinas en su superficie. 5) Células NK.

Desde el punto de vista fisiológico e inmunológico las vías respiratorias pueden ser divididas en dos compartimentos, dependiendo de si poseen o no mucosa: 1) vías aéreas conductoras, que poseen mucosa, como la tráquea, los bronquios y los bronquiolos terminales, y 2) vías aéreas periféricas, carentes de mucosa, a partir del bronquiolo respiratorio. Las primeras se caracterizan por una respuesta común a todas las mucosas, donde hay un predominio de anticuerpos del tipo IgA. Las segundas tienen una respuesta de tipo sistémico con producción de inmunoglobulinas de tipo IgG.

Los linfocitos pueden ser localizados en las siguientes estructuras: 1) A nivel del epitelio, entre las células epiteliales (figura 4), los cuales son de tipo CD8 o citotóxicos con capacidad de destruir agentes patógenos. 2) En la lámina propia (figura 15) y son de tipo B y T. 3) Como agregados de tejido linfóide de la pared bronquial, que reciben el nombre de BALT (*tejido linfóide asociado a bronquios*), consisten en nódulos linfoides no encapsulados, con centros germinativos, donde hay un predominio de linfocitos B productores de IgA. Estas formaciones nodulares hacen prominencia hacia la luz bronquial y a este nivel el epitelio ciliado de tipo respiratorio es sustituido por un epitelio plano, carente de cilios y que posee microvellosidades, el llamado linfoepitelio, donde se encuentra un tipo particular de células de superficie corrugada que son muy semejantes a las células M (*microfold*) de las placas de Peyer de la mucosa del íleon. Se sabe que estas células son captadoras de antígeno, el cual introducen a la célula mediante un proceso de transporte (transcitosis)

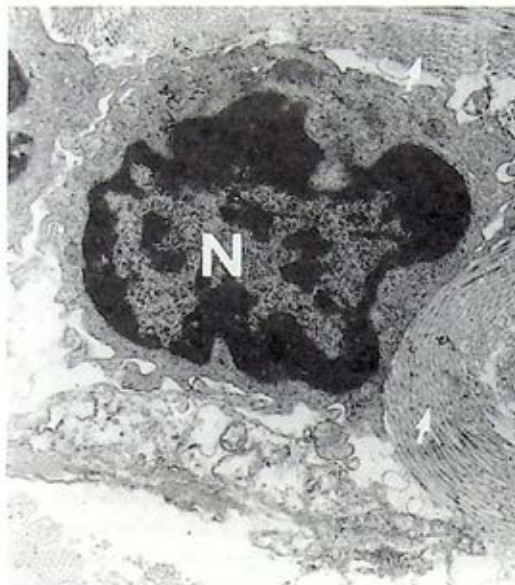
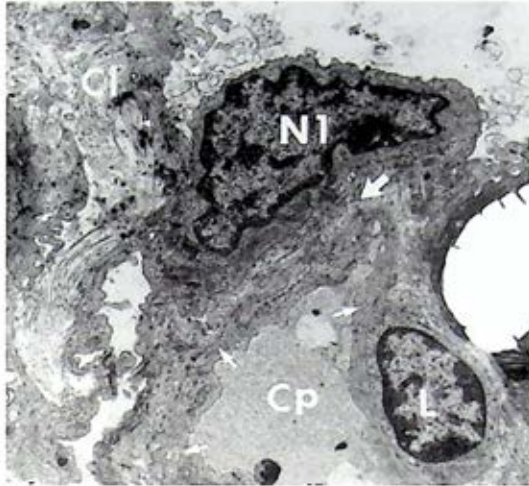


Figura 14. Micrografía electrónica de transmisión de pulmón humano de un linfocito en el intersticio: N = núcleo. Las flechas señalan fibras de colágeno cortadas transversal y longitudinalmente.



Figura 15. Fotomicrografía de pulmón de rata; detalle de un bronquio que muestra en la lámina propia tejido linfóide no encapsulado (TL). Las flechas señalan el epitelio ciliado. Tinción tricrómica de Masson. 960 x.

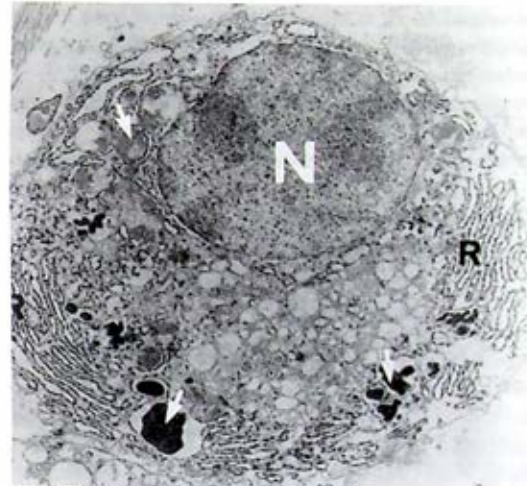


**Figura 16.** Micrografía electrónica de transmisión de pulmón de perro: N1 = núcleo de un neumocito tipo I; la flecha grande señala al intersticio y a la colágena (CI); CP = luz del capilar: Las flechas pequeñas señalan el citoplasma de la célula endotelial. L = linfocito en el intersticio.

que utiliza vesículas de membrana para posteriormente ponerlos a disposición de las células del nódulo linfoide.<sup>47</sup> 4) A nivel bronquioloalveolar, donde la proporción es de 90% macrófagos alveolares y 10% linfocitos, como lo demuestra el material obtenido por lavado bronquioloalveolar. 5) Población intersticial de linfocitos (figura 16).

**Células plasmáticas** (figura 17). Representan el estadio final de maduración del linfocito B. Son las encargadas de la producción de las inmunoglobulinas, para lo cual están equipadas con un abundante y bien desarrollado RER y un aparato de Golgi, los cuales se observan dilatados, y con la presencia de productos de secreción en el interior del citoplasma que le dan el aspecto característico a esta célula. Difieren del linfocito B en que poseen pocos receptores de superficie para inmunoglobulinas, Fc o complemento, y que además tienen antígeno de células plasmáticas, del cual el linfocito B carece.<sup>47</sup>

**Células cebadas** (figuras 18, 19 y 20). Son células que pueden tomar diversas formas: redondas, ovales, en huso, dendrítica. Su rasgo más característico es su abundante contenido de gránulos, cuyas formas varían según la especie: en el humano son de



**Figura 17.** Micrografía electrónica de transmisión de pulmón humano de una célula plasmática en el intersticio: N = núcleo, R = retículo endoplásmico rugoso en algunas zonas, dilatado, que contiene productos de secreción indicados por las flechas. 8,800 x.

aspecto lamelar o en espiral, mientras que en los roedores son más amorfos.<sup>52</sup> En el humano se reconocen dos tipos de células cebadas, en relación con su contenido de triptasa y quimasa, y sus nombres tienen las siglas en inglés: MCT y MCTC.<sup>53,54</sup> Las de tipo MCT son las más frecuentemente encontradas en el pulmón, sobre todo en los septos alveolares.<sup>55</sup>

Las células cebadas poseen mediadores químicos que pueden ser agrupados como: I. Mediadores preformados: a) aminas vasoactivas (histamina, serotonina); b) proteoglicanos (heparina); c) proteasas neutras (triptasa, quimasa, carboxipeptidasa). II. Mediadores lipídicos derivados de membrana (metabolitos del ácido araquidónico). III. Citocinas.

En el humano miden de 20 a 30  $\mu\text{m}$  y poseen gránulos basófilos y metacromáticos, así como receptores de membrana para IgE que actúan en el proceso de degranulación. Su función es participar en respuestas de tipo anafiláctico mediadas por IgE.<sup>56,57</sup> Se les encuentra principalmente en las vías aéreas (figura 20) y su número aumenta a menor tamaño de éstas. Un 10% se localiza en el epitelio, y un 40-60% entre la membrana basal y el cartílago.<sup>66</sup> Se cree que

el origen de estas células es la médula ósea y que su proliferación y diferenciación son reguladas por factores específicos producidos por el linfocito.<sup>58</sup>

**Neutrófilos** (figuras 21 y 22). Constituyen una población homogénea de células. Su origen es la médula ósea y pertenecen a la serie granulocítica,

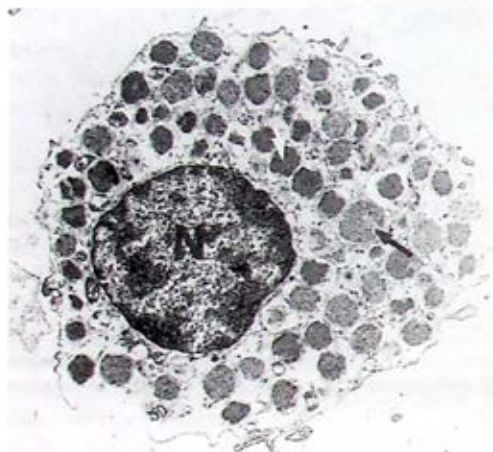


Figura 18. Micrografía electrónica de transmisión de pulmón humano de una célula cebada en el intersticio. Nótese la gran cantidad de gránulos de diferentes densidades señaladas por las flechas; N = núcleo. 8,360 x.

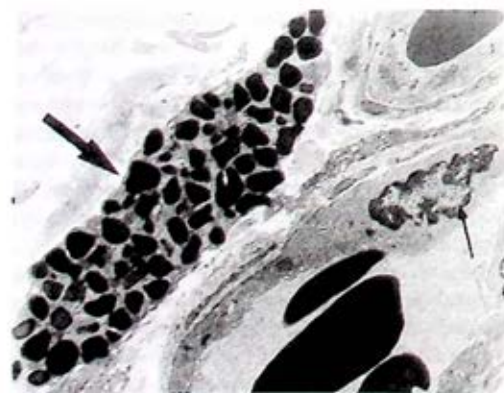


Figura 19. Micrografía electrónica de transmisión de tráquea de rata de una célula cebada (flecha negra gruesa) localizada en la lámina propia, alrededor de un capilar; su núcleo es señalado por la flecha negra delgada. Aquí la célula cebada contiene un predominio de gránulos amorfos (flecha blanca). 6,000 x.

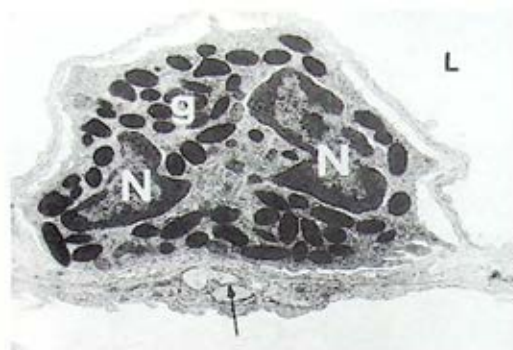


Figura 20. Micrografía electrónica de transmisión de pulmón de rata. Neutrófilo localizado en un capilar intersticial. N = núcleos, g = gránulos; la flecha señala el intersticio, L = luz del alvéolo. 11,000 x.

que incluye a los eosinófilos, basófilos y monocitos. Poseen un núcleo multilobulado y ausencia de nucleolo. Miden 10-12  $\mu\text{m}$  de diámetro. En su citoplasma se identifican gránulos azurófilos (primarios) y específicos (secundarios) en una proporción de 1:3. Los gránulos primarios están relacionados con lisosomas y contienen proteasas tales como elastasa y catepsinas, glucosidasas e hidrolasas, factores microbicidas como mieloperoxidasa, defensinas<sup>59</sup> y una proteína que incrementa el efecto bactericida y

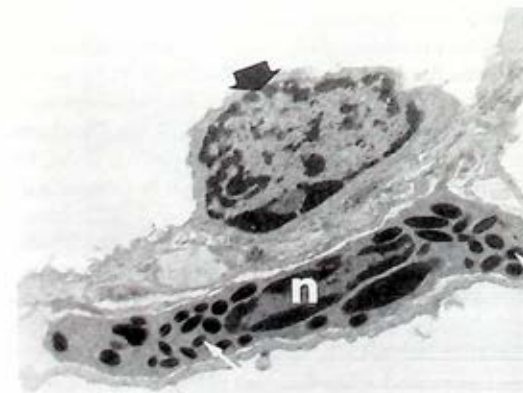


Figura 21. Micrografía electrónica de transmisión de pulmón de rata. Neutrófilo localizado en un capilar intersticial. N = núcleo; la flecha blanca señala los gránulos, la flecha gruesa señala a un neumocito tipo I. 6,000 x.

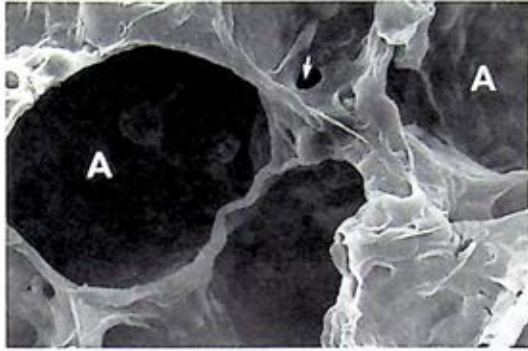


Figura 22. Micrografía electrónica de barrido de pulmón de rata: Muestra espacios alveolares (A) y un poro de Kohn (P). 1,600 x.

de permeabilidad llamada BPI. Los gránulos secundarios son más abundantes y menos densos que los primarios; contienen lactoferrina, que tiene efecto quelante del hierro; otros componentes son lisozima, procollagenasa, activador de plasminógeno, citocromo b, histaminasa, proteína fijadora de vitamina B12, receptores para f-met-leu-fen y laminina. Tienen filamentos de actina y miosina, los cuales se encuentran situados próximos a la membrana celular y son responsables de sus movimientos de locomoción,<sup>67</sup> y un sistema de microtúbulos dispuestos radialmente alrededor del centriolo, lo que le permite una mejor estabilización durante ésta y organiza los gránulos en el proceso de degranulación.<sup>60,61</sup> Se les encuentra en mayor proporción a nivel de las arterias de pequeño calibre,<sup>62,63</sup> pero es posible encontrarlos en los espacios aéreos.<sup>62</sup> En los lavados bronquioloalveolares hacen 2% del total de células.<sup>67</sup>

Los neutrófilos migran de los vasos hacia el tejido pulmonar probablemente por factores quimiotácticos originados en los espacios aéreos o en el intersticio. Fuera de los vasos su vida media aumenta de 6 a 8 horas a dos días. La principal función de estas células es de defensa, a través de la fagocitosis, principalmente de bacterias, sobre todo en las vías aéreas pequeñas.

La producción de neutrófilos por células madre es incrementada *in vitro* por el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y por el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).<sup>64</sup> La interleucina 1, el factor de necrosis tumoral y los corticoides promueven la liberación de

los neutrófilos de la médula ósea al ser retados con endotoxina.<sup>65-67</sup>

**Eosinófilos.** Miden de 12 a 17  $\mu\text{m}$ , tienen un núcleo bilobulado y algunos organitos citoplásmicos, como aparato de Golgi y mitocondrias. Su rasgo más característico son sus gránulos citoplásmicos, que se tiñen con la eosina, por lo cual reciben su nombre. Estos gránulos son de dos tipos: grandes y pequeños. Los grandes más típicos son de forma ovoide, recubiertos de membrana, miden 0.5-1.5  $\mu\text{m}$  de largo por 0.3-1.0  $\mu\text{m}$  de ancho, tienen un centro denso con periodicidad longitudinal, reciben el nombre de cristaloideos, y están rodeados por una matriz menos electrodensa; estos gránulos contienen una proteína llamada proteína básica mayor, cuyo peso molecular varía de 9,200-11,000. Esta proteína no posee actividad enzimática, se precipita con DNA, neutraliza heparina y activa papaína, actúa sobre una gran cantidad de parásitos, predominantemente *Schistosoma mansoni* y *Trichinella spiralis*.<sup>68</sup> En la matriz de los gránulos se identifican varios tipos de enzimas como histaminasa, peroxidasa, catepsina,  $\beta$ -glucuronidasa, fosfatasa y ribonucleasa, pero carecen de lisozima.<sup>69</sup> Contienen además otras proteínas, como neurotoxina derivada de eosinófilos y proteína derivada de cristales de Charcot-Leyden.<sup>70</sup> Los gránulos pequeños miden aproximadamente 0.2  $\mu\text{m}$  de diáme-

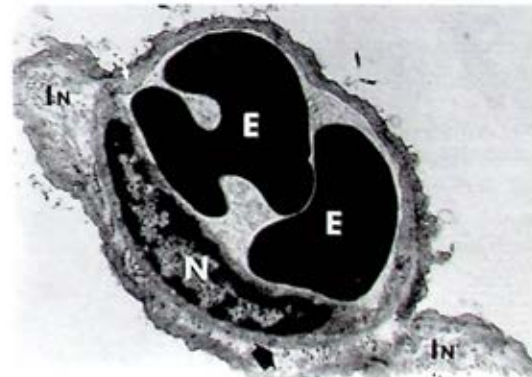


Figura 23. Micrografía electrónica de transmisión de pulmón de rata. Capilar con núcleo (N) de la célula endotelial y dos eritrocitos en la luz (E); IN = intersticio con fibras colágenas; la flecha negra señala la porción gruesa de la membrana alveolocapilar, y la flecha blanca al citoplasma de la célula endotelial con sus vesículas pinocíticas. 9,000 x.

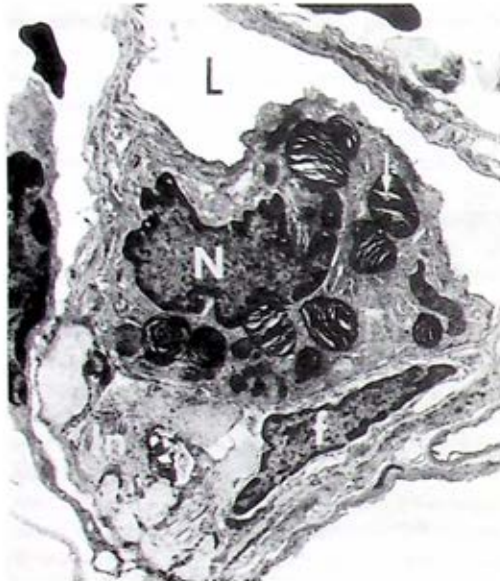


Figura 24. Micrografía electrónica de transmisión de pulmón de rata. Muestra a un neumocito tipo II con su núcleo (N), cuerpos lamelares (flecha); In = intersticio y un fibroblasto; L = luz del alvéolo. 11,000 x.

tro y son amorfos; son ricos en enzimas como arilsulfatasa B y fosfatasa; la arilsulfatasa B actúa en la detoxificación de leucotrienos.

Los eosinófilos son células que se originan en la médula ósea y se localizan principalmente en tejidos, en especial debajo de los epitelios, y estructuras que están en contacto con el ambiente externo como la piel, pulmones, tubo gastrointestinal, útero y vías urinarias inferiores. Poseen las funciones de: 1) fagocitosis, pero en menor medida que los neutrófilos; 2) modulación de la respuesta de hipersensibilidad inmediata, y 3) protección contra parásitos.

### ALVÉOLOS

Es la unidad morfológica y funcional del parénquima pulmonar, donde se lleva a cabo la función primordial del aparato respiratorio, la de proveer de oxígeno a la sangre. Su número varía según las etapas del desarrollo prenatal y posnatal, pero en el adulto se considera que en promedio existen 300,000,000 de

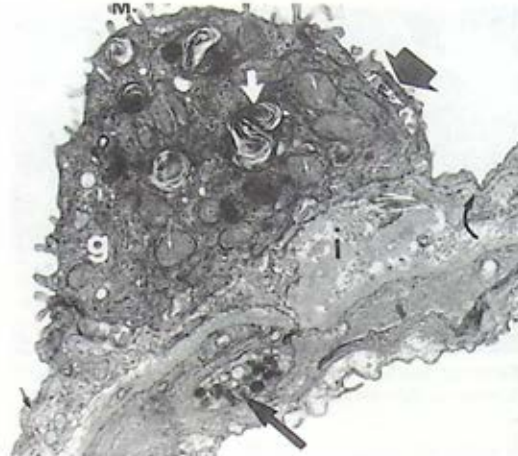


Figura 25. Micrografía electrónica de transmisión de pulmón de humano. Muestra a un neumocito tipo II con sus microvellosidades (Mv), cuerpos lamelares (flecha blanca); g = aparato de Golgi; In = intersticio, con un axón (flecha negra grande). La flecha curva = membrana basal; flecha pequeña y gruesa = citoplasma del neumocito tipo I. 12,800 x.

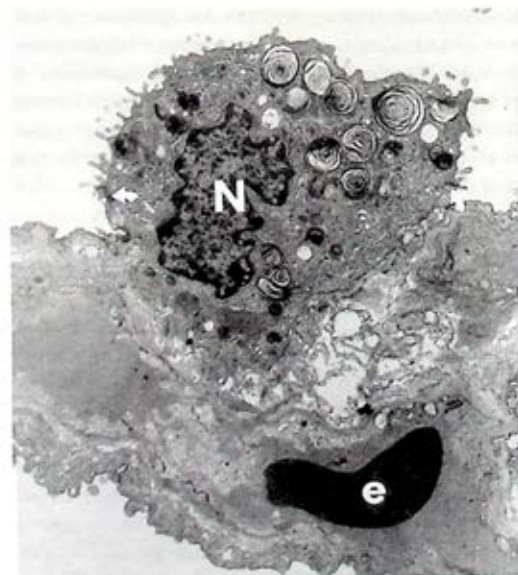


Figura 26. Micrografía electrónica de transmisión de pulmón de humano. Muestra a un neumocito tipo II con sus complejos de unión de tipo ocluyente con el neumocito tipo I (flechas), N = núcleo; e = eritrocito. 6,600 x.

alvéolos, cantidad que varía con la estatura del individuo (figuras 1, 2, 10 y 23).<sup>71</sup>

La membrana alveolocapilar (figura 24) se divide en dos regiones:<sup>22</sup> 1) Porción delgada del tabique alveolar o barrera aire-sangre. Se localiza en la parte cóncava del capilar que hace prominencia hacia la luz alveolar, donde las membranas basales del endotelio y del alvéolo parecen estar fusionadas, y constituye el sitio donde principalmente se lleva a cabo el intercambio gaseoso. 2) Porción gruesa. Es la parte en la que la membrana basal del capilar está en contacto con el espacio intersticial, y es el sitio del intercambio de líquidos y solutos.

La membrana alveolocapilar está constituida por cuatro estructuras:

- 1) Epitelio alveolar (neumocitos I y II).
- 2) Endotelio capilar.
- 3) Intersticio.
- 4) Capa de surfactante.

#### Epitelio alveolar

*Neumocito I.* El neumocito tipo I (figuras 16 y 22) es la célula más grande del epitelio alveolar; su volumen es de  $1,800 \mu\text{m}^3$  en promedio.<sup>45</sup> Su espesor es de alrededor de  $0.2 \mu\text{m}$ ,<sup>72</sup> lo que la hace sumamente

delgada y capaz de cumplir su función como barrera que pone poca resistencia al paso del aire en el intercambio gaseoso. En el humano cubre una superficie de  $4,500 \mu\text{m}^2$ , pero en relación con otras células sólo le corresponde 7% del total.<sup>45,73</sup>

Es una célula altamente diferenciada que ha perdido su capacidad de replicarse. Por lo tanto, es el neumocito tipo II la célula que, después de ciertos cambios de diferenciación, no sólo morfológica sino también en su expresión genética reguladora de la producción de diversas enzimas y antígenos,<sup>74</sup> se encarga de regenerar al epitelio alveolar cuando ha ocurrido una lesión de este último.

Su aspecto morfológico es sencillo. Tapiza la porción luminal de los alvéolos alternando con otras células de su tipo o con neumocitos tipo II, y se adhiere a ellas por medio de uniones que le permiten mantener su polaridad funcional y estructural<sup>74</sup> (figuras 27 y 28). Posee un núcleo pequeño, escasas mitocondrias de reducido tamaño, algunas cisternas de RER y un aparato de Golgi poco desarrollado. Todas estas estructuras se encuentran localizadas alrededor del núcleo. Contiene algunos microfilamentos dispersos en el citoplasma y, predominantemente en las zonas periféricas, es posible identificar

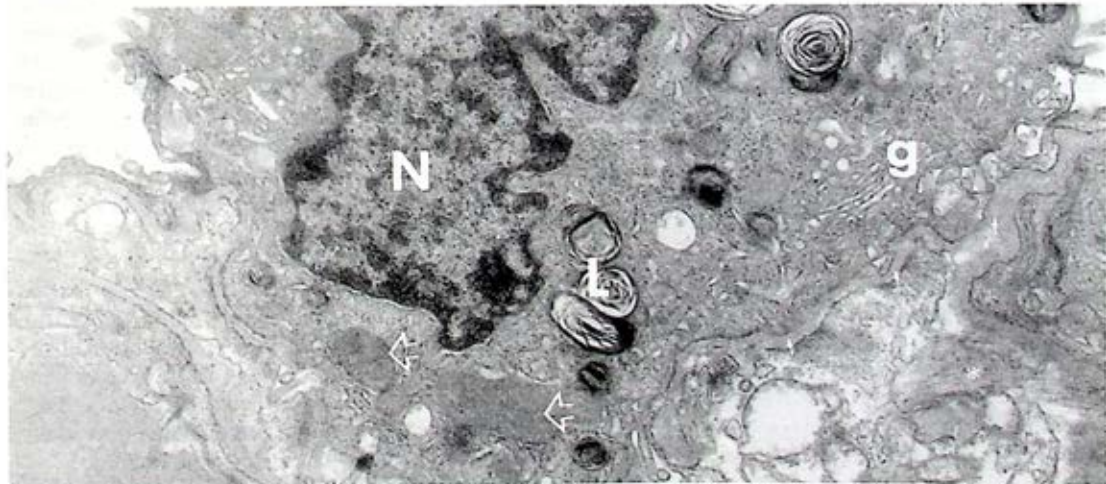


Figura 27. Micrografía electrónica de transmisión de pulmón de humano. Detalle de la figura 26; N = núcleo, L = cuerpo lamelar. Las flechas vacías señalan mitocondrias; g = aparato de Golgi; flechas pequeñas = membrana basal. EL = fibras de colágena. 11,400 x.



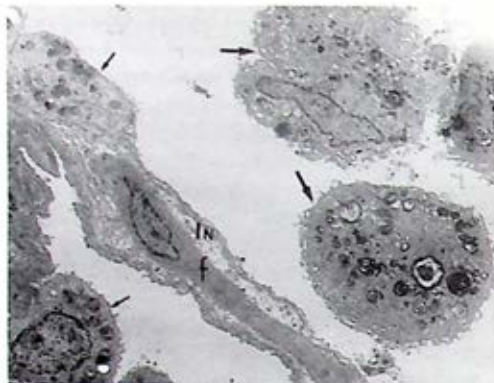


Figura 28. Micrografía electrónica de transmisión de pulmón de humano. Muestra el intersticio (In) con un fibroblasto (F); las flechas grandes señalan dos macrófagos alveolares y las flechas pequeñas a dos neumocitos tipo II. 5,100 x.

vesículas pinocíticas que se abren hacia la superficie alveolar o hacia la membrana basal o pueden estar libres en el citoplasma.<sup>75,76</sup> Por medio de estudios inmunohistoquímicos se ha visto que estas vesículas transportan pequeñas cantidades de albúmina e inmunoglobulinas hacia el espacio alveolar,<sup>77</sup> aunque es posible que este transporte sea bidireccional, como lo sugieren estudios con marcadores citoquímicos que utilizan proteínas que se depositan en las luces alveolares y son captadas por estas vesículas.<sup>78</sup>

El neumocito I es una célula muy sensible a la lesión y se ha visto que diversos compuestos y agentes biológicos, como el  $\text{NO}_2$ , el ozono, la bleomicina y *Pneumocystis carinii*, pueden dañar este epitelio.<sup>74</sup>

**Neumocito II** (figuras 25, 26, 27 y 28). Es una célula que ha recibido diversos nombres, entre los que se encuentran *neumocitos granulares*, *células alveolares grandes* y *células de las esquinas*. Le corresponde 15% del total de las células del pulmón, pero debido a su forma cúbica sólo cubre 10% de la superficie del epitelio alveolar.<sup>45,73</sup>

Desde el punto de vista ultraestructural, el neumocito tipo II del humano es muy similar a los de otras especies pulmonadas. Son células estructural y funcionalmente polarizadas que miden  $370$  y  $900 \mu\text{m}^3$  en la rata y el humano, respectivamente.<sup>45,73</sup> Además de tener organitos comunes a otras células, posee de manera característica los llamadas cuerpos lamelares,

en un número de alrededor de 150 por célula,<sup>78</sup> que corresponden a capas fosfolipídicas del surfactante y que están revestidos por membrana celular. Poseen además enzimas lisosomales, proteínas como la alfa-glucosidasa<sup>79,80</sup> y la proteína A del surfactante.<sup>81</sup> En su porción apical presentan numerosas microvelosidades cortas, localizadas principalmente en la periferia, que están compuestas por filamentos de actina dispuestos longitudinalmente y por proteínas asociadas a actina.<sup>82</sup>

La membrana basal tiene características bioquímicas diferentes en sus porciones apical y lateral-basal. La apical posee moléculas parcialmente caracterizadas reconocidas por anticuerpos monoclonales,<sup>83</sup> glicoproteína 300, fosfatasa alcalina y moléculas glicosiladas reconocidas por lectinas de *Maclura pomifera* y un antígeno derivado de tumores.<sup>83</sup> La porción basolateral tiene altas concentraciones de sodio, potasio y ATPasa.<sup>84</sup>

Estas células poseen fuertes uniones en forma de sello con el neumocito tipo I (figuras 27 y 28) que impiden que haya fugas transepiteliales de moléculas mayores de 1,000 kd.<sup>85</sup>

Los procesos de secreción son principalmente apicales, hacia donde los cuerpos lamelares son movidos, posiblemente por interacciones con el citoesqueleto, y una vez allí se fusionan con la membrana celular para su liberación hacia la luz alveolar. Las señales que regulan esta secreción no se conocen bien.<sup>85</sup> La captación de materiales de la luz alveolar ocurre de manera similar mediante la formación de vesículas pinocíticas,<sup>86,87</sup> constituyendo estructuras endosómicas de mayor tamaño para formar finalmente cuerpos multivesiculares, los cuales contienen enzimas lisosomales.<sup>85</sup>

El surfactante es liberado en la luz alveolar como estructuras que reciben el nombre de mielina tubular, que están compuestas por una mezcla de fosfatidilcolina dipalmitol, fosfatidilglicerol, proteínas del surfactante A y B y calcio. Esta mielina tubular tiene el aspecto de un "enrejado" que se colapsa al ser tratado *in vitro* con sustancias quelantes que eliminan el calcio, formando una película lipídica.<sup>88</sup>

El neumocito tipo II está estrechamente relacionado con la célula de Clara (CC), que también contiene proteína A del surfactante<sup>81,89-91</sup> y que, de igual

forma, se une a la lectina de *Maclura pomifera* y a anticuerpos monoclonales que reconocen antígenos de membrana del neumocito II.<sup>92</sup>

Es evidente que la producción del surfactante se lleva a cabo principalmente por el neumocito II, debido al mayor número de éstos en relación con la CC, las cuales lo hacen localmente.<sup>85</sup> Otras semejanzas entre estas dos células es que ambas responden con secreción a agonistas adrenérgicos $\beta$  y las dos son ricas en enzimas de citocromo P450, importantes en el metabolismo de sustancias extrañas, como drogas.<sup>93,94</sup>

La secreción del surfactante es estimulada *in vivo* principalmente por hiperventilación, ya sea por ejercicio, por administración de una mezcla de gas con alta concentración de CO<sub>2</sub> y baja de O<sub>2</sub>, o por ventilación mecánica. Este efecto puede ser reproducido por embolismo pulmonar o por ligadura o distensión de la arteria pulmonar por medio de un balón. Esta hipersecreción puede evaluarse por lavado bronquioloalveolar.<sup>95</sup> El mecanismo exacto por el cual se lleva a cabo se ignora.<sup>85</sup> Se ha emitido la hipótesis de que esta secreción es originada por alcalosis intracelular debida a disminución de la tensión de CO<sub>2</sub>.<sup>96</sup> Otras hipótesis son:<sup>85</sup> 1) liberación de metabolitos del ácido araquidónico, 2) despolarización de la membrana celular, y 3) entrada de calcio extracelular. Además de la secreción del surfactante, el neumocito II es capaz de sintetizar y secretar componentes del complemento, lo que sugiere que tiene una participación local en la respuesta inflamatoria;<sup>97,98</sup> se ha visto que produce lisozima en la rata<sup>99</sup> y fibronectina.<sup>100</sup>

### Intersticio

En un sentido amplio, el intersticio (figuras 12, 16, 21, 24-26 y 29) incluye a todo el tejido conectivo que se encuentra entre el espacio aéreo (debajo del epitelio de las vías conductoras o de los alvéolos), el endotelio vascular y el mesotelio pleural, y cuyas funciones son de almacén y de soporte. En términos locales, el intersticio se define como el espacio comprendido entre la membrana basal del capilar, por un lado, y la membrana basal del epitelio alveolar, por el otro. Es una estructura abierta que se une a otros espacios interseptales, para constituirse como una unidad continua que le permite interacciones con la

totalidad del pulmón. Este espacio contiene una diversa población celular, la que varía según la localización: por ejemplo, en los septos interalveolares hay un predominio de células de origen mesenquimatoso como fibroblastos, miofibroblastos, células musculares lisas, pericitos y células indiferenciadas de tipo fibroblástico. En los espacios periarteriales, peribronquiales, interseptales y en la pleura visceral hay predominio de células relacionadas con la respuesta inmunitaria e inflamatoria, como linfocitos, células cebadas, polimorfonucleares e histiocitos. Además de células, el espacio intersticial contiene otros elementos, como fibras colágenas y elásticas, componentes de membranas basales y diversas macromoléculas que participan en funciones de interacción célula-célula y célula-matriz.<sup>101</sup>

La población predominante en los septos interalveolares del pulmón normal está compuesta de fibroblastos, miofibroblastos y pericitos. Las células musculares lisas y las de tipo indiferenciado es poco común encontrarlas.

**Fibroblastos** (figuras 24 y 29). Son las células encargadas de la síntesis de colágena, proteoglicanos y fibronectina, que son los principales componentes de la matriz intersticial. Poseen un núcleo central que se encuentra rodeado por citoplasma con estrechas prolongaciones que tienden a seguir la orientación de las fibras. Cuando están en fase activa presentan un RER y un aparato de Golgi bien desarrollados. Es la segunda célula más grande del pulmón, con un volumen celular de 600  $\mu\text{m}^3$  aproximadamen-



Figura 29. Fotomicrografía de arteria elástica, aorta humana, muestra su capa media de fibras elásticas (FE). Tinción de Verhoeff para fibras elásticas. 160 x.

te.<sup>45,73</sup> Los fibroblastos poseen la capacidad de interactuar con los componentes de la matriz extracelular por medio de receptores, de los cuales los más conocidos son los de la familia de las integrinas, que se unen a fibronectina. Hay otros receptores más que se unen a colágena y laminina.<sup>101</sup>

**Miofibroblastos.** Son células de la familia de los fibroblastos, que tienen la capacidad de contraerse. Su citoplasma contiene bandas delgadas de microfilamentos de 6-7 nm de diámetro, los cuales se anclan en la membrana formando gruesos "parches", y que por medios inmunocitoquímicos se han identificado como filamentos de actina, capaces de unirse a la miosina.<sup>102,103</sup> Se han identificado además filamentos intermedios y microtúbulos. La principal localización de estas células es a la entrada de los alvéolos. Entre sus funciones están la de regular el diámetro capilar y la acumulación de líquido en el intersticio.<sup>103</sup>

Las diferencias entre miofibroblastos y células musculares lisas son: 1) los primeros contienen una buena cantidad de estructuras no filamentosas y de organitos en el citoplasma, de manera que sus filamentos están claramente separados en bandas, y 2) su membrana celular no está envuelta por una membrana basal.<sup>101</sup>

**Pericitos.** Son miofibroblastos que se encuentran en estrecha relación con los capilares y que poseen la capacidad de contraerse. Su citoplasma está virtualmente unido a la membrana basal del endotelio capilar, al cual penetra mediante procesos citoplásmicos, con los que establece un contacto directo. Dada su capacidad contráctil, es posible que participe en funciones de regulación del diámetro capilar.

**Células musculares lisas.** Su localización habitual es alrededor de las vías aéreas y de los vasos sanguíneos, aunque también se les halla en el ámbito intersticial, sobre todo en los extremos de los septos alveolares, en estrecha asociación con fibras del tejido conectivo. Su forma es alargada, con un núcleo central, y están rodeadas por una membrana basal, la cual se torna discontinua en las zonas donde hace contacto con otras células. Su citoplasma contiene abundantes filamentos de actina-miosina, mitocondrias, gránulos de glucógeno y una serie de estructuras tubulares que reciben el nombre de retículo

sarcoplásmico. Además de la actina y miosina posee filamentos intermedios como parte del citoesqueleto. Se identifican algunas estructuras llamadas cuerpos densos en la membrana celular y entre los filamentos; al parecer son zonas de anclaje de los filamentos de actina.

**Poros de Kohn** (figuras 10, 11 y 23). Son estructuras anatómicas normales que se encuentran en los septos interalveolares de casi todos los mamíferos, incluyendo al ser humano. Se hallan localizadas en los espacios intercapilares y están frecuentemente rodeadas por un asa capilar, recubiertas por células del epitelio alveolar que terminan haciendo contacto con células adyacentes del espacio alveolar contiguo. Su diámetro varía de 3 a 12  $\mu\text{m}$  y tienen un espesor de 2  $\mu\text{m}$  aproximadamente.<sup>22</sup> Cuando el tejido ha sido fijado por vía vascular, estos poros están cubiertos por el surfactante. Estudios clásicos muestran que los animales jóvenes carecen de estos poros y que estos últimos aumentan en los de mayor edad.<sup>104</sup> Sin embargo, un estudio en ratones mostró que el desarrollo de poros de Kohn es rápido en etapas tempranas de la vida y escaso en las tardías,<sup>105</sup> lo que también es apoyado por otros autores.<sup>106,107</sup> La función en el pulmón normal no está bien definida, y se ignora si realmente contribuyen a la circulación colateral del aire, dado que estudios morfológicos y fisiológicos muestran que en el pulmón normal no son permeables.<sup>108</sup>

#### **Células de la respuesta inmunitaria y de la inflamación en el intersticio**

**Fagocito mononuclear intersticial.** Desde el punto de vista morfológico se reconocen dos tipos celulares: el macrófago alveolar y las células dendríticas de Langerhans (D/L). Los macrófagos alveolares intersticiales son similares a los que se localizan en las luces alveolares y su origen puede ser del monocito proveniente de la médula ósea o del macrófago alveolar residente. En cuanto a las células dendríticas y de Langerhans, se cuestiona si provienen de la misma línea celular de la médula ósea, a pesar de que morfológica y funcionalmente sean muy semejantes al macrófago alveolar. Las células dendríticas poseen, como su nombre lo indica, prolongaciones dendríticas y un núcleo irregular plegado y pocos fagolisosomas.

La célula de Langerhans es muy similar a las dendríticas, pero además poseen estructuras pentalaminares denominadas gránulos de Birbeck. El número de células D/L es menor al 1% del total de fagocitos mononucleares.

**Linfocitos.** La proporción de linfocitos en relación con los macrófagos es de 1:5, y más de 95% de los primeros son del tipo T. La relación de linfocitos CD4/CD8 es de 1.5-2 a 2:1. Los linfocitos B y las células NK son menos frecuentes en el intersticio.

**Otras células de la respuesta inmunitaria o inflamatoria en el intersticio.** Éstas incluyen al neutrófilo, eosinófilo, basófilo, células cebadas y plasmáticas, las cuales, a excepción del neutrófilo, es muy poco frecuente encontrar.

### Endotelio

**Células endoteliales** (figura 25). Son las células que constituyen al capilar sanguíneo a través de una monocapa continua, dada por las proyecciones delgadas de éstas, que se unen por medio de uniones de tipo ocluyente y de tipo comunicante. A través de estas últimas intercambian moléculas e iones con otras células, lo cual les permite interacciones de tipo eléctrico y metabólico.<sup>109</sup> Son células que están en contacto con dos tipos de fluidos: el sanguíneo y el intersticial. Además de actuar como barrera mecánica, las células endoteliales contienen gran cantidad de enzimas asociadas a membrana, como la convertasa de angiotensina y la lipoproteinlipasa, y están en estrecho contacto con proteínas plasmáticas como albúmina, inmunoglobulinas, fibrinógeno, fibrina y  $\alpha$ 2-microglobulina. En la porción luminal estas células están recubiertas por una capa llamada glucocáliz, compuesta de glucosaminoglicanos, oligosacáridos y sialoconjugados.<sup>109</sup> Poseen un núcleo orientado longitudinalmente y alrededor de éste contienen orgánitos comunes a otras células epiteliales, como mitocondrias, aparato de Golgi, endosomas y lisosomas, así como cuerpos multivesiculares. El diámetro de su núcleo es mayor que el de los neumocitos I y II y de las células intersticiales; mide alrededor de 10  $\mu$ m. Revisitan 27% del área cubierta por un neumocito I, hacen 14% del volumen del tejido alveolar y les corresponde 30% del número de células de la región alveolar, que es 3.6 veces más que el neumocito I, pero cubre la misma

área total que éstos. Su volumen celular medio es de 632  $\mu$ m<sup>3</sup> y su área por  $\mu$ m<sup>2</sup> es de 1,353.<sup>45</sup>

Las células endoteliales no capilares poseen gránulos cubiertos de membrana en forma de bastón que miden alrededor de 3  $\mu$ m de longitud, con tubos paralelos de 15 nm de diámetro y rodeados por una matriz densa, que reciben el nombre de gránulos de Weibel-Palade. En este sitio es donde se produce el factor de Von Willebrand. Su citoplasma contiene además gran cantidad de vesículas cubiertas de membrana, y otras que no lo están y que son ricas en colesterol, proteínas del citoesqueleto como actina, filamentos semejantes a miosina, filamentos intermedios y microtúbulos.<sup>109</sup> Debido a su rico contenido de estructuras citoplásmicas, estas células están capacitadas para llevar a cabo funciones como síntesis de proteínas, endocitosis, transcitosis, contracción, proliferación y reparación.<sup>109</sup> Se asientan sobre una membrana basal que está compuesta de colágena tipos IV y V y laminina, la cual está en contacto con el músculo liso en los vasos no capilares y con los pericitos en los capilares y vénulas poscapilares.<sup>109</sup>

### IRRIGACIÓN DEL PULMÓN

La circulación arterial está dada por las arterias bronquiales, que se originan ya sea de la aorta o de las arterias intercostales o, menos comúnmente, de la mamaria interna o de las coronarias. El patrón más frecuente es que haya dos arterias bronquiales para cada pulmón. Al entrar estas arterias a los pulmones tienen un diámetro promedio de 1.5 mm y sus ramas pueden ser seguidas hasta los bronquiolos terminales. El drenaje de retorno venoso lo constituye la circulación pulmonar, pero el de las partes más proximales de las vías aéreas se hace por las venas ácigos y hemiácigos.

La circulación bronquial irriga principalmente las vías aéreas, mientras que la circulación de la porción alveolocapilar está dada por el suministro de la arteria pulmonar. Las ramas de las arterias bronquiales histológicamente poseen sólo una capa elástica interna, en general son más pequeñas que las ramas acompañantes de la arteria pulmonar y se sitúan en la porción más externa de la vía aérea a la cual irrigan.

La arteria pulmonar da origen a dos tipos de ramas. El primero son las ramas de tipo convencional que acompañan a las vías aéreas, y el segundo las llamadas supernumerarias, en una proporción 3:1 en relación con las primeras. Estas ramas de tipo supernumerario son las que forman principalmente el lecho capilar. De acuerdo con su contenido de elastina y de músculo liso, y en relación con su calibre, las ramas de la arteria pulmonar pueden ser clasificadas en:

1. *Elásticas* (figuras 30 y 31). Son de diámetro mayor de  $3,000 \mu\text{m}$  y corresponden a la generación 7 en el sistema de división en ramas. Están compuestas principalmente por capas bien definidas de elastina que alternan con capas de músculo liso. Se consideran de este tipo al tronco de la arteria pulmonar, sus ramas principales y las ramas extralobulares.
2. *Transicionales*. Tienen un diámetro entre  $3,000$  y  $2,000 \mu\text{m}$ , y su generación corresponde a la 7 a 9.
3. *Musculares*. Tienen un diámetro de entre  $2,000$  y  $30 \mu\text{m}$ . Son de la generación 9 hasta los alvéolos. Su pared posee dos capas elásticas (interna y externa) y una capa media que mide de 3 a 7% del diámetro externo. Se localizan desde los lóbulos hasta los bronquiolos.
4. *Parcialmente musculares y no musculares*. Se pueden encontrar en las paredes alveolares, con diámetros que están alrededor de  $150$  y  $130 \mu\text{m}$ , respectivamente. La arteria no muscular es el segmento precapilar inmediato. Reciben también el nombre de arteriolas. Su pared está compuesta de endotelio y una capa elástica.

Con respecto a las venas, se les encuentra principalmente en los septos interlobulillares, tienen paredes más delgadas que las arterias de su mismo calibre, su capa elástica interna está bien definida, poseen una capa periférica de fibras elásticas distribuidas irregularmente, y las venas que están próximas al hilio poseen células musculares cardíacas. Las vénulas pulmonares son indistinguibles de las arteriolas.

A los vasos linfáticos se les encuentra en los septos acompañando a las venas y en las zonas subpleurales. No tienen capa elástica, pero a diferencia de las venas poseen válvulas. Los grandes linfáticos

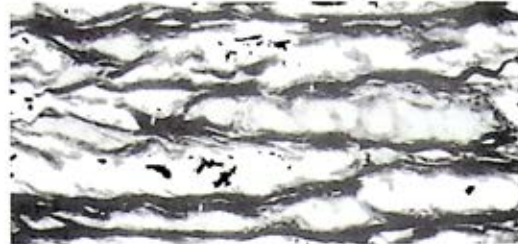


Figura 30. Detalle de la figura 20. Las fibras elásticas están señaladas por flechas blancas. 2,000 x.



Figura 31. Micrografía electrónica de tráquea de rata a nivel de la lámina propia que muestra fibras nerviosas de tipo mielínico (M) y amielínico (A). Están rodeadas por una célula de Schwann. Flecha grande = mielina; flechas pequeñas = mitocondrias. 12,300 x.

contienen masas irregulares de músculo liso en sus paredes.

#### INERVACIÓN DEL PULMÓN

La inervación está producida por ramas craneales del vago y por los nervios originados de los ganglios simpáticos torácicos superiores cuarto y quinto, que forman los plexos anterior y posterior en el hilio y de allí dan origen al plexo peribronquial y periarterial que acompañan a los bronquios y arterias, respectivamente. El plexo peribronquial da origen a los

plexos extracondral y subcondral en relación con las placas de cartilago. Las fibras de este plexo son tanto mielínicas como amielínicas, a diferencia del plexo periarterial, que sólo posee fibras de tipo amielínico. Esta inervación es tanto para las vías aéreas como para los vasos.

Existe un tercer sistema diferente al simpático y al parasimpático que recibe el nombre de NANC (no adrenérgico, no colinérgico) que posiblemente utiliza péptidos como neurotransmisores.

El sistema autónomo regula las siguientes funciones:

1. Tono muscular de la vía aérea.
2. Secreción de glándulas submucosas.
3. Permeabilidad y flujo sanguíneo en la circulación bronquial.
4. La actividad de las células neuroendocrinas del epitelio.
5. Transporte de fluidos a través del epitelio.
6. Liberación de mediadores de la inflamación.

## PLEURA

La pleura es una estructura serosa que anatómicamente se divide en parietal y visceral, llamada mesotelio, constituida por una capa de células mesoteliales. La pleura parietal recubre a la pared torácica, el mediastino y el diafragma. La visceral recubre a los pulmones. Estas dos estructuras pleurales están separadas por una delgada película de líquido producido por sus células, que hace un volumen de aproximadamente 0.1 a 0.2 ml/kg de peso en la mayor parte de los mamíferos.

*Células mesoteliales.* Las células mesoteliales viscerales varían de forma según el estado de expansión del pulmón, y van de planas a cuboidales. Las de la pleura parietal mantienen su forma plana durante la respiración. Poseen un borde de microvellosidades que les confiere un aspecto en cepillo. En ocasiones es posible identificar entre éstas a un cilio solitario. El diámetro de las microvellosidades es de aproximadamente 0.1  $\mu\text{m}$  y su longitud varía de 3 a 6  $\mu\text{m}$ ; su densidad es de 200 a 600 por  $\mu\text{m}^2$ , y es diferente dependiendo de la región; son más abundantes en la porción craneal que en la caudal y más en la visceral que en la parietal. Estas microvellosidades tienen

dos funciones principales: 1) facilitar la absorción de líquidos y 2) disminuir la resistencia mecánica entre las dos pleuras durante la respiración.

Las células mesoteliales planas poseen un núcleo de ovoide a fusiforme, con cromatina distribuida irregularmente y un nucléolo poco prominente. En el citoplasma se identifican microtúbulos y microfilamentos, constituyendo una trama de actina, vimentina y queratinas mesoteliales; tienen además mitocondrias, retículo endoplásmico, abundantes ribosomas, un aparato de Golgi poco evidente, abundantes microvesículas recubiertas de membrana de 60-70 nm de diámetro localizadas predominantemente en la porción basal de la célula y que tienen acciones en los procesos de permeabilidad y absorción en la llamada "fase de transporte de fluidos", además de otras vesículas no recubiertas, que actúan en la endocitosis mediada por receptores. El contenido de lisosomas es muy escaso. Las células de forma cuboidal tienen un nucléolo prominente, abundante retículo endoplásmico rugoso y más mitocondrias, siendo al parecer células de mayor actividad.

Las células mesoteliales tienen uniones de tipo adherente y comunicante y un espacio intercelular por debajo de las uniones adherentes apicales.

*Otras estructuras pleurales.* La pleura posee estructuras llamadas estomas, que miden de 2 a 12  $\mu\text{m}$  de diámetro, que comunican el espacio pleural con los linfáticos submesoteliales; existen alrededor de uno por cada  $\text{mm}^2$  y se localizan sólo en la pleura parietal que recubre los espacios intercostales, en el mediastino inferior y el diafragma. En algunas áreas estos estomas forman conglomerados llamados membrana cribiforme, que parecen estar cerrados a manera de válvulas por expansiones circulares de las células endoteliales de los linfáticos adyacentes; a este nivel las células mesoteliales y endoteliales están unidas sin interposición de la membrana basal.

En la pleura visceral, a nivel del mediastino, se identifican estructuras que reciben el nombre de focos de Kampmeier, que están constituidas por acumulación de linfocitos cubiertos por mesotelio modificado, que tienen microvellosidades más cortas, retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi más desarrollados. Su función no es conocida.

## Referencias

1. Spencer H. *Pathology of the lung*. New York: Pergamon Press, 1985.
2. Weibel ER. *Morphometry of the human lung*. Heidelberg: Springer Verlag, 1963.
3. Bordin S, Page RC, Narayanan AS. Heterogeneity of normal human diploid fibroblasts: isolation and characterization of one phenotype. *Science* 1984; 223: 171-173.
4. Pennard SI, Beckmann JD, Robbins RA. Biology of airways epithelial cells. In: Crystal RG, West JB, editors. *The lung: Scientific foundations*. New York: Raven Press; 1991: 157-167.
5. Breeze RG, Wheeldon EB. The cells of the pulmonary airways. *Am Rev Respir Dis* 1977; 166: 705-777.
6. Rhodin JA. The ciliated cell. Ultrastructure and function of the human tracheal mucosa. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93(3 Suppl.): 1-15.
7. Frasca JM, Auerbach O, Parks VR, Jamieson JD. Electron microscopic observations of the bronchial epithelium in dogs. I. Control dogs. *Exp Mol Pathol* 1968; 9: 363-369.
8. Jeffrey PK, Reid L. New observations of rat airway epithelium: A quantitative and electron microscopic study. *J Anat* 1975; 120: 295-320.
9. Watson JH, Brinkman GL. Electron microscopy of the epithelial cells of normal and bronchitic human bronchus. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90: 851-859.
10. Hansell M, Moretti R. Ultrastructure of the mouse tracheal epithelium. *J Morphol* 1969; 128: 159-169.
11. Ellefsen P, Tos M. Goblet cells in human trachea. Quantitative studies of a pathological biopsy material. *Arch Otolaryngol* 1972; 95: 547-555.
12. Greenwood MF, Holland P. The mammalian respiratory tract surface. A scanning electron microscopic study. *Lab Invest* 1972; 27: 296-304.
13. Sleight MA. The nature and action of respiratory tract cilia. In: Brain JD, Proctor DF, Reid LM, editors. *Lung biology in health and disease. Respiratory defense mechanisms*. New York: Marcel Dekker; 1977: 247-288.
14. Rossman CM, Lee RMKW, Forrest JB, Newhouse MT. Nasal ciliary ultrastructure and function in patients with primary ciliary dyskinesia compared with that in normal subjects and in subjects with various respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 161-167.
15. Forrest JB, Lee MKW. The bronchial wall. Integrated form and function. In: Crystal RG, West JB, editors. *The lung: Scientific foundation*. New York: Raven Press; 1991: 729-739.
16. Afzelius BA. The immotile-cilia syndrome and other ciliary diseases. *Int Rev Exp Pathol* 1979; 19: 1-43.
17. Sturgess JM. Ciliated cell of the lungs. In: Massaro D (editor). *Lung cell biology*. New York: Marcel Dekker; 1989(41):115-151.
18. Alexander I, Ritchie B, Maloney J, Hunter C. Epithelial surfaces of the trachea and principal bronchi in the rat. *Thorax* 1975; 30: 171-177.
19. Karpick R, Pratt P, Asmundsson T, Kilburn K. Pathological findings in respiratory failure: goblet cell metaplasia, alveolar damage and myocardial infarction. *Ann Inter Med* 1970; 72: 189-197.
20. Thurbeck W, Malaka D, Murphy K. Goblet cells in the peripheral airways in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 65-69.
21. Freeman J. Fine structure of the goblet cell mucous secretory process. *Anat Rec* 1962; 144: 341-350.
22. Murray JF. *The normal lung*, 2nd ed. Philadelphia: WBSaunders, 1986.
23. Meyrick B, Reid L. Ultrastructure of cells in the human bronchial submucosal glands. *J Anat* 1970; 107: 281-299.
24. Kuhn C, Callaway L, Askin F. The formation of granules in the bronchiolar Clara cells of the rat. 1. Electron microscopy. *J Ultrastruct Res* 1974; 49: 387-400.
25. Meyrick B, Reid L. The alveolar brush cell in rat lung: A third pneumocyte. *J Ultrastruct Res* 1968; 23: 71-80.
26. Ebert R, Terracio M. The bronchiolar epithelium in cigarette smokers: Observations with the scanning electron microscope. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:4-11.
27. Rousseau-Merk M, Wyllie L, Basset F, Nezelof C. *In vitro* behavior of human fetal lung maintained in organ culture: Light and electron microscopic studies. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1976; 371: 305-321.
28. Keenan KP, Combs JW, McDowell EM. Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury: I. Focal lesions: Quantitative morphologic study of cell proliferation. *Virchows Arch (Cell Pathol)* 1982; 41: 193-214.
29. Erlanson RA, Tandler B. Oncocyte in nasopharynx. *Arch Otolaryngol* 1977; 103: 175-178.
30. Evans MJ, Shami SG, Cabral-Anderson LJ, Dekker NP. Role of non ciliated cells in renewal of the bronchial epithelium of rats exposed to NO<sub>2</sub>. *Am J Pathol* 1986; 126:126-133.
31. Matsuba K, Takizawa T, Thurlbeck WM. Oncocytes in human bronchial mucous glands. *Thorax* 1972; 27: 181-184.
32. Bowden DW. Cell turnover in the lung. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: S46-S48.
33. Plopper CG, Hyde DM, Buckpitt AR. Clara cells. In: Crystal RG, West JB, editors. *The lung: Scientific Foundations*. New York: Raven Press; 1991: 215-228.
34. Plopper CG, Dungworth DL. Structure, function, cell injury and cell renewal of bronchiolar and alveolar epithelium. In: McDowell EM, editor. *Lung carcinoma*. London: Churchill Livingstone; 1987: 29-44.
35. Devereux TR, Domin BA, Philpot RM. Xenobiotic metabolism by isolated pulmonary cells. *Pharmacol Ther* 1989; 41: 243-256.
36. Serabjit-Singh CJ, Nishio SJ, Philpot RM, Plopper CG. The distribution of cytochrome P-450 monooxygenase in cells of the rabbit lung: An ultrastructural immunocytochemical characterization. *Mol Pharmacol* 1988; 33: 279-389.
37. Baron J, Burk JP, Guengerich FP, Jakoby WB, Voight JM. Sites for xenobiotic activation and detoxication within the respiratory tract: Implications for chemically induced toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 93: 493-505.
38. Massaro GD. Nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cells. In: Massaro D, editor. *Lung cell biology*. New York: Marcel Dekker; 1989: 81-114.
39. Phelps DS, Floros J. Localization of surfactant protein synthesis in human lung by *in situ* hybridization. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 939-942.
40. Miller YE, Walker SR, Spencer JR, Kubo RT, Mason RJ. Monoclonal antibodies specific for antigens expressed by rat type II alveolar epithelial cells and nonciliated bronchiolar cells. *Exp Lung Res* 1989; 15: 635-649.
41. Willems LNA, Kramps JA, Stijnen T, Sterk PJ, Weening JJ,

- Dijkman JH. Antileukoprotease-containing bronchiolar cells. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1244-1250.
42. Haroldsen PE, Voelkel NF, Henson JE, Henson PM, Murphy RC. Metabolism of platelet-activating factor in isolated perfused rat lung. *J Clin Invest* 1987; 79: 1860-1867.
  43. Evans MJ, Johnson LV, Stephens RJ, Freeman G. Renewal of the terminal bronchiolar epithelium in the rat following exposure to NO<sub>2</sub> or O<sub>3</sub>. *Lab Invest* 1976; 35: 246-257.
  44. Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O, Ferrans VJ, Crystal RG. Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease: evaluation of bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol* 1979; 97: 149-206.
  45. Crapo JD, Barry BE, Gehr P, Bachofen M, Weibel ER. Cell number and cell characteristics of the normal human lung. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 332-337.
  46. Crystal RG. Alveolar macrophages. In: Crystal RG, West JB, editors. *The lung: Scientific foundations*. New York: Raven Press; 1991: 527-538.
  47. Gil J, Daniele RP. Morphology of the lung's immune system. In: Daniele RP, editor. *Immunology and immunologic diseases of the lung*. Chicago: Blackwell Scientific Publications; 1988: 21-54.
  48. Thomas ED, Rambergh RE, Sale GE, Sparkes RS, Golde DW. Direct evidence for bone marrow origin of the alveolar macrophage in man. *Science* 1976; 192: 1016-1018.
  49. Winston DJ, Territo MC, Ho WG, Miller MJ, Gale RP, Golde DW. Alveolar macrophage dysfunction in human bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1982; 73: 859-866.
  50. Bitterman PB, Saltzman LE, Adelberg S, Ferrans VJ, Crystal RG. Alveolar macrophage replication: one mechanism for the expansion of the mononuclear phagocyte population in the chronically inflamed lung. *J Clin Invest* 1984; 74: 460-469.
  51. Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 471-500.
  52. Schwartz LB, Huff TF. Mast cells. In: Crystal RG, West JB, editors. *The lung: Scientific foundations*. New York: Raven Press; 1991: 601-616.
  53. Schwartz LB. Monoclonal antibodies against human mast cell tryptase demonstrate shared antigenic sites on subunits of tryptase and selective localization of the enzyme to mast cells. *J Immunol* 1985; 134: 525-531.
  54. Craig SS, Schechter NM, Schwartz LB. Ultrastructural analysis of maturing human T and TC mast cells *in situ*. *Lab Invest* 1989; 60: 147-157.
  55. Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB. Two human mast cells subsets with distinct neutral protease compositions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4464-4468.
  56. Guerzon GM, Pare PD, Michoud MC, Hogg JC. The number and distribution of mast cells in monkey lungs. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 59-66.
  57. Stein-Streilein J, Toews GB. Leukocytes in the lung. In: Massaro D, editor. *Lung cell biology*. New York: Marcel Dekker; 1989: 441-485.
  58. Mayrofer G. Thymus-dependent and thymus-independent subpopulations of intestinal intraepithelial lymphocytes: a granular subpopulation of probable bone marrow origin and relationship to mucosal mast cells. *Blood* 1980; 55: 532-535.
  59. Ganz T, Selsted ME, Szklare KD *et al*. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J Clin Invest* 1985; 76: 1427-1435.
  60. Hoffstein ST, Friedman RS, Weissmann G. Degranulation, membrane addition and shape change during chemotactic factor-induced aggregation of human neutrophils. *J Cell Biol* 1982; 95: 234-241.
  61. Malech HL, Root RK, Gallin JI. Structural analysis of human neutrophils migration: centriole, microtubule and microfilament orientation and function during chemotaxis. *J Cell Biol* 1977; 75: 666-693.
  62. Cohen A, Batra G, Petersen R, Podany J, Nguyen D. Size of the pool of alveolar neutrophils in normal rabbit lungs. *J Appl Physiol* 1979; 47: 440-444.
  63. Staub N, Schultz E, Albertine E. Number and distribution of neutrophils (PMNs) in normal sheep lungs [abstract]. *Fed Proc* 1981; 40: 404.
  64. Hammond WP, Price TH, Souza LM, Dale DC. Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1989; 320: 1306-1311.
  65. Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987; 316: 379-385.
  66. Dale DC, Fauci AS, Guerry DP, Wolff SM. Comparison of agents producing a neutrophilic leukocytosis in man. *J Clin Invest* 1975; 56: 808-813.
  67. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med* 1984; 311: 1413-1418.
  68. Kern JA. Eosinophilia and the lung. In: Daniele RP, editor. *Immunology and immunologic diseases of the lung*. Chicago: Blackwell Scientific Publications; 1988: 527-551.
  69. West BC, Gelb NA, Rosenthal AS. Isolation and partial characterization of human eosinophil granules. *Am J Pathol* 1975; 81: 575-588.
  70. Gleich CJ, Loegering DA, Mann KG, Maldonado JE. Comparative properties of the Charcot-Leyden crystal protein and the major basic protein from human eosinophils. *J Clin Invest* 1976; 57: 663-670.
  71. Angus GE, Thurlbeck WM. Number of alveoli in the human lung. *J Appl Physiol* 1972; 32: 483-485.
  72. Weibel ER, Gehr P, Haies D, Gil J, Bachofen M. The cell population of the normal lung. In: Bouhuys A, editor. *Lung cells in disease*. Amsterdam: Elsevier; 1976: 3-16.
  73. Haies DM, Gil J, Weibel ER. Morphometric study of the rat lung cells. I. Numerical and dimensional characteristics of parenchymal cell populations. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 533-541.
  74. Schneeberger E. Alveolar type I cells. In: Crystal RG, West JB, editors. *The lung: Scientific foundations*. New York: Raven Press; 1991: 229-234.
  75. Schneeberger E, Karnovsky M. The ultrastructural basis of alveolar-capillary permeability to horseradish peroxidase used as a tracer. *J Cell Biol* 1968; 37: 781-793.
  76. Gil J, Silage DA, McNiff JM. Distribution of vesicles in cells of air-blood barrier in the rabbit. *J Appl Physiol* 1981; 50: 334-340.
  77. Bignon J, Jaurand MC, Pinchon MC, Sapin C, Wamet JM. Immunoelectron microscopic and immunochemical demonstration of serum proteins in the alveolar lining material of the rat lung. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 109-120.
  78. Young SL, Kremers SA, Apple JS, Crapo JD, Brumley GW. Rat lung surfactant kinetics: biochemical and morphometric correlation. *J Appl Physiol* 1981; 51: 248-253.
  79. Van Golde LMG, Batenburg JJ, Robertson B. The pulmonary surfactant system: biochemical aspects and functional significance. *Physiol Rev* 1988; 68: 374-455.



80. De Vries ACJ, Schram AW, Tager JM, Batenburg JJ, Van Golde LMG. A specific acid alpha-glucosidase in lamellar bodies of human lung. *Biochim Biophys Acta* 1985; 230-238.
81. Walker SR, Williams MC, Benson B. Immunocytochemical localization of the major surfactant apoproteins in type II cells, Clara cells, and alveolar macrophages of rat lung. *J Histochem Cytochem* 1986; 34: 1137-1148.
82. Tsilibary PT, Williams MC. Actin in peripheral lung: S1 labelling and structural changes induced by cytochalasin. *J Histochem Cytochem* 1983; 31: 1289-1297.
83. Brody JS, Vaccaro CA, Joyce-Brady MF. Human pulmonary alveolar type 2 cells contain an apical membrane glycoprotein common to malignant cells. *Lab Invest* 1988; 59: 522-530.
84. Schneeberger EE, McCarthy KM. Cytochemical localization of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in rat type II pneumocytes. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1584-1589.
85. Mason RJ. Alveolar type II cells. In: Crystal RG, West JB, editors. *The lung: Scientific foundations*. New York: Raven Press; 1991; 235-246.
86. Williams MC. Endocytosis in alveolar type II cells: effect of charge and size of tracers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 61: 6054-6058.
87. Williams MC. Uptake of lectins by pulmonary alveolar type II cells: subsequent deposition into lamellar bodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 6383-6387.
88. Benson BJ, Williams MC, Sueishi K, Goerke J, Sargeant T. Role of calcium ions in the structure and function of pulmonary surfactant. *Biochim Biophys Acta* 1984; 18-27.
89. Sueishi K, Tanaka K, Oda T. Immunostuctural study of the surfactant system. *Lab Invest* 1977; 37: 136-142.
90. Williams MC, Hawgood S, Schenk DB, Lewicki J, Phelps MN, Benson B. Monoclonal antibodies to surfactant proteins SP28-36 label canine type II and nonciliated bronchiolar cells by immunofluorescence. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 399-405.
91. Balis JU, Paterson JF, Paciga JE, Haller EM, Shelley SA. Distribution and subcellular localization of surfactant-associated glycoproteins in human lung. *Lab Invest* 1985; 52: 657-669.
92. Miller YE, Walker SR, Spencer JS, Kubo RT, Masson RJ. Monoclonal antibodies specific for antigens expressed by rat type II alveolar epithelial and nonciliated bronchiolar cells. *Exp Lung Res* 1989; 15: 635-649.
93. Massaro GD, Fischman CM, Chiang M, Amado C, Massaro D. Regulation of secretion in Clara cells. Studies using the isolated perfused lung. *J Clin Invest* 1981; 67: 345-351.
94. Dèveraux TR, Serabjit-Singh CJ, Slaughter SR, Wolf CR, Philpot RM, Fouts JR. Identification of cytochrome P-450 lysozymes in nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) and alveolar type II cells isolated from rabbit lung. *Exp Lung Res* 1981; 2: 221-230.
95. Oyarzun MJ, Clements JA. Control of lung surfactant by ventilation, adrenergic mediators, and prostaglandins in the rabbit. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 879-891.
96. Chander A. Regulation of lung surfactant secretion by intracellular pH. *Am J Physiol* 1989; 257: L354-L360.
97. Strunk RC, Eidlen DM, Masson RJ. Pulmonary alveolar type II epithelial cells synthesize and secrete proteins of the classical and alternative complement pathways. *J Clin Invest* 1988; 81: 1419-1426.
98. Rothman BL, Morrow M, Masahiro B, Kennedy T, Kreutzer DL. Biosynthesis of the third and fifth complement components by isolated human lung cells. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 212-220.
99. Singh G, Katyal IL, Brown WE, Collins DL, Masson RJ. Pulmonary lysozyme-a secretory protein of type II pneumocytes in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1261-1267.
100. Sage H, Farin FM, Striker GE, Fisher AB. Granular pneumocytes in primary culture secrete several major components of the extracellular matrix. *Biochemistry* 1983; 22: 2148-2155.
101. Weibel ER, Crystal RG. Structural organization of the pulmonary interstitium. In Crystal RG, West JB (editores). *The lung: Scientific foundations*. New York: Raven Press, 1991; 369-380.
102. Kapanci Y, Costabella PM, Cerutti P, Assimacopoulos A. Distribution and function of cytoskeletal proteins in lung cells with particular reference to "contractile interstitial cells". *Methods Achiev Exp Pathol* 1979; 9: 147-168.
103. Kapanci Y, Assimacopoulos A, Irlé C, Zwahlen A, Gabbiani G. "Contractile interstitial cells" in pulmonary alveolar septa: a possible regulator of ventilation-perfusion ratio? Ultrastructural, immunofluorescence, and *in vitro* studies. *J Cell Biol* 1974; 60: 375-392.
104. Loosli CG. Intralveolar communications in normal and pathologic mammalian lungs: review of the literature. *Arch Pathol* 1937; 24: 743-776.
105. Ranga V, Kleinerman J. Intervalveolar pores in mouse lungs. Regional distribution and alterations with age. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 447-481.
106. Martin HB. The effect of aging on the alveolar pores de Kohn in the dog. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88: 773-778.
107. Kawakami M, Paul JL, Thurlbeck WM. The effect of age in lung structure in male BALB/cN<sup>ia</sup> inbred mice. *Am J Anat* 1984; 170: 1-21.
108. Mitzner W. Collateral ventilation. In Crystal RG, West JB (editores): *The lung: Scientific foundations*. New York: Raven Press, 1991; 1053-1063.
109. Simionescu M. Lung endothelium: structure-function correlates. In Crystal RG, West JB (editores). *The lung: Scientific foundations*. New York: Raven Press, 1991; 301-312.
110. Sporn LA, Marder VJ, Wagner DD. Differing polarity of the constitutive and regulated secretory pathways for Von Willebrand factor in endothelial cells. *J Cell Biol* 1989; 108: 1283-1289.
111. Wagner DD, Olmsted JB, Marder VJ. Immunolocalization of Von Willebrand protein in Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *J Cell Biol* 1982; 95: 355-360.
112. Simionescu N, Lupu F, Simionescu M. Rings of membrane sterols surround the openings of vesicles and fenestrae in capillary endothelium. *J Cell Biol* 1983; 97: 1592-1600.
113. Deffenbach ME, Widdicombe J. The bronchial circulation. In Crystal RG, West JB (editores). *The lung: Scientific foundations*. New York: Raven Press 1991; 741-757.



# El Asma es un problema de 24 horas

**Serevent**\*  
Salmeterol aerosol

El broncoestabilizador  
de 12 horas continuas



- **B<sub>2</sub> Agonista de larga duración.**
- **Protege al paciente de los síntomas, particularmente los nocturnos, en la mejor vía de administración: La inhalada. (1,2,3)**
- **Efecto directo en el sitio de la acción.**

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA Serevent 1.- NOMBRE COMERCIAL Y GENERICO:** Serevent, Salmeterol. 2.- **FORMA FARMACEUTICA:** Suspensión en aerosol, Fórmula para el tratamiento regular a largo plazo en pacientes con: Asma, Bronquitis crónica, Enfisema, Asma inducida por ejercicio, Asma nocturna y otras patologías con obstrucción reversible de vías aéreas. 4.- **CONTRAINDICACIONES:** En los siguientes casos: •Tirotoxicosis. •En los 2 primeros trimestres del embarazo y el periodo de lactancia. •En niños menores de 6 años. •No deberá ser utilizado para aliviar las crisis asmáticas (por su inicio de acción más lento). •Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. 5.- **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** •La experiencia del uso durante el embarazo y la lactancia es limitada y debe considerarse si el beneficio previsto para la madre es mayor que cualquier otro riesgo posible para ella y el feto. 6.- **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** •Se ha reportado temblor, asociado a ser pasajero, relacionado con las dosis y disminuye con el tratamiento regular; cefalea y palpitaciones subjetivas. •Puede presentarse broncoespasmo paradójico. 7.- **INTENCIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** No se encontraron efectos que se consideraran de importancia clínica en términos de toxicidad genética o sobre la fertilidad en los estudios de Serevent entre ratas blancas y en conejos holandeses, en pruebas a corto plazo incluyendo las máximas concentraciones tóxicas. La evaluación del potencial oncogénico, en ratas y ratones, a largo plazo con Serevent no indicó riesgo asociado con las concentraciones terapéuticas. 8.- **PRECAUCIONES Y RELACIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** Los bloqueadores beta no selectivos, como el propranolol, nunca deben prescribirse para el asma, y por lo tanto no deben asociarse con Serevent. Los niveles plasmáticos de Serevent son tan bajos que se verifican interacciones con otras drogas. 9.- **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Via inhalada oral. (cada disparo otorga 25 mcg. de Salmeterol). Adultos.- Dos disparos dos veces al día. (cada 12 hrs.) Dosis total diaria 100 mcg. Niños.- (6 años en adelante). Dos disparos (50 mcg) 2 veces al día. (cada 12 hrs.) El beneficio se hace evidente después de las primeras dosis y con el uso regular. El efecto terapéutico sucede en un periodo de 10-20 minutos. 10.- **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:** Los signos y síntomas son: Temblor, Cefalea y Taquicardia. El antídoto es un agente Beta bloqueador cardioselectivo. 11.- **PRESENTACION:** Frasco de aluminio con dispositivo inhalador presurizado con válvula dosificadora que descarga 25 mcg. de Serevent por disparo. Frasco con 5.1 g. que contiene 60 dosis. 12.- **LEYENDAS DE PROTECCION:** •Literatura exclusiva para médicos. •Su venta requiere receta médica. •No se deje al alcance de los niños. •El empleo de este medicamento en el embarazo y la lactancia será sólo bajo la responsabilidad del médico. 13.- **FABRICADO POR:** Glaxo Group, Ltd. Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0HE England. 14.- **ACONDICIONADO Y DISTRIBUIDO POR:** Glaxo de México, S.A. de C.V. Calz. México-Xochimilco 4900 Col. San Lorenzo Huipulco 14370, México, D.F. 15.- **REG. No. 438M93 S.S.A. CLAVE: FER 14335/94 INMED-HEJR:19625/95 BRUNOJANARÍA.** 1. Britton M. Eur Resp J 1991;4:288-292. 2. Pearlman Ds, et al. A comparison of salmeterol with albuterol on the treatment of mild to moderate asthma. The New Journal of Medicine 1992 vol 327 no. 20 pp 1420-1425. 3. Palmer JD. Eur Respir Rev 1991, 1, 4, 297-300.

# NEUMOLOGIA

## Y CIRUGIA DE TORAX

Organo Oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax Vol. 56 Número:2 Abril-Junio, 1997

# 2

Número

### Agentes antituberculosos



Editorial

- **Semblanza de la Neumología en México**

León Green S.

Artículo original

- **Presencia selectiva de trombina en pulmones de pacientes con metástasis pulmonar**

Norma Alicia Hernández-Rodríguez y col.

Artículos de revisión

- **Agentes antituberculosos  
Nuevas alternativas farmacológicas**
- **Índices de la contaminación atmosférica**

Carlos Pérez-Guzmán y col.

Bonfiglio Muñoz-Bojallí



# NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Neumol. Cir. Tórax (Méx.).

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



## 2

Volumen 56  
Abril-junio, 1997

Publicación indizada en las bases de datos:  
**PERIODICA** (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias, CICH-UNAM), Disco Compacto **BLAT**  
(Bibliografía Latinoamericana, CICH-UNAM) y **BIBLIOMEX SALUD** (UNAM, IMSS, SSA).

# NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Neumol. Cir. Tórax (Méx.)

Dirigir correspondencia a: Dr. Héctor Ponce de León y/o Dr. Francisco Navarro Reynoso, editor revista **Neumología y Cirugía de Tórax**, Comunicaciones Científicas Mexicanas. Calzada General Anaya Núm. 330, Col. Del Carmen, Coyoacán, CP 04100, México, DF. Tel.: 658-82-22, fax: 658-61-33, Medicina@mail.internet.com.mx

## MESA DIRECTIVA 1997-1999

*Dr. León Green Schneeweiss*  
Presidente

*Dr. Manuel Díaz Rodríguez*  
Vicepresidente

*Dr. José Elizalde González*  
Secretario

*Dra. Elma Correa Acevedo*  
Tesorera

### VOCALÉS

*Dr. Gabriel de la Escosura R.*  
Área Metropolitana

*Dr. Juan Antonio González Don*  
Área Centro

*Dr. Luis Aguilar Padilla*  
Área Sur

*Dr. Domingo Lizardi García*  
Área Norte

### EDITORES DE LA REVISTA

*Dr. Héctor Ponce de León*  
*Dr. Francisco Navarro Reynoso*

## CONSEJO EDITORIAL

### NACIONAL

*Dr. Raúl Cicero Sabido*  
Hospital General de México,  
México, DF.

*Dr. Manuel Díaz Rodríguez*  
Hospital Universitario Dr. J. E. González  
Monterrey, Nuevo León.

*Dra. Teresa Fortoul Van der Goes*  
Universidad Nacional Autónoma de México,  
México, DF.

*Dr. Antonio Padua Gabriel*  
Instituto Mexicano del Seguro Social,  
Torreón, Coahuila.

*Dr. Gerardo F. Rico Méndez*  
Instituto Mexicano del Seguro Social,  
México, DF.

*Dr. Julio Sandoval Zárate*  
Instituto Nacional de Cardiología,  
México, DF.

*Dr. Moisés Selman Lama*  
Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias,  
México, DF.

*Dr. José Luis Téllez Becerra*  
Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias,  
México, DF.

### INTERNACIONAL

*Dr. Robert E. Fromm Jr.*  
The Methodist Hospital and Baylor  
College of Medicine, Houston, Texas, USA.

*Dr. Enrique Lau Cortés*  
Hospital Dr. Rafael Hernández,  
Chiriquí, Panamá.

*Dr. Kenneth M. Moser*  
UCSD Medical Center, San Diego,  
San Diego, California, USA.

*Dr. Stuart W. Jamieson*  
University of California, San Diego,  
San Diego, California, USA.

*Dr. Juan Manuel Luna*  
Hospital F.D. Roosevelt,  
Guatemala, Guatemala.

*Dr. Hugo Rodríguez Medina*  
Instituto Hondureño del Seguro Social,  
Tegucigalpa, Honduras.

*Dr. Joseph Varon*  
The University of Texas, MD Anderson  
Cancer Center, Houston, Texas, USA.

La revista *Neumología y Cirugía de Tórax* es el órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, se publica trimestralmente. Los derechos de reproducción del contenido y las características gráficas de la presente edición (inclusive por medios electrónicos) se hallan reservados de acuerdo a la Ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericana e Internacional de Derechos de Autor. Todos los Derechos Reservados © 1995. Registro de Publicación Periódica No. 010196 autorizado por SEPOMEX. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados recae a sus autores. Certificados de licitud de título y contenido Nos. 6331 y 5011 respectivamente. Es una publicación producida por Comunicaciones Científicas Mexicanas, S.A. de C.V. Calzada General Anaya No. 330, Col. Del Carmen, Coyoacán, CP 04100, México, DF. Tel: 658-82-22, fax 658-61-33. Impresa en Imprinta y Offset, Dr. Vértiz 871-bis, Col. Narvarte, México, D.F., Tel: 669-12-33. Suscripción anual en México \$210.00, para otros países US \$55. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con suscripciones deben dirigirse a: DIEMEX, SA de CV, Dirección de Distribución, Av. Taxqueña 1333, Col. Prado Churubusco, 04201, México, DF., Teléfono: 544-79-53 y Fax: 689-85-45.

# NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Vol. 56, Núm. 2, 1997

## CONTENIDO

### EDITORIAL

**Semblanza de la Neumología en México**  
*León Green S.*

### ARTÍCULO ORIGINAL

- 33 Presencia selectiva de trombina en pulmones de pacientes con metástasis pulmonar**  
*Norma Alicia Hernández-Rodríguez*  
*Elma Correa*  
*Adriana Contreras-Paredes*  
*Martha Torres*  
*Eduardo Sada*  
*León Green*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 41 Agentes antituberculosos. Nuevas alternativas farmacológicas**  
*Carlos Pérez-Guzmán*  
*Alfredo Torres-Cruz*  
*Héctor Villarreal-Velarde*  
*Juan Urueta-Robledo*  
*Carmen Villagrán-Rojas*  
*Gerardo F. Rico-Méndez*
- 48 Índices de la contaminación atmosférica**  
*Bonfiglio Muñoz-Bojalil*

## CONTENTS

### EDITORIAL

**Semblance of the Neumology in Mexico**  
*León Green S.*

### RESEARCH ARTICLE

- 33 Selective presence of thrombin in the lungs of patients with pulmonary metastasis**  
*Norma Alicia Hernández-Rodríguez*  
*Elma Correa*  
*Adriana Contreras-Paredes*  
*Martha Torres*  
*Eduardo Sada*  
*León Green*

### REVIEW ARTICLES

- 41 Antituberculous drugs. New alternatives**  
*Carlos Pérez-Guzmán*  
*Alfredo Torres-Cruz*  
*Héctor Villarreal-Velarde*  
*Juan Urueta-Robledo*  
*Carmen Villagrán-Rojas*  
*Gerardo F. Rico-Méndez*
- 48 Pollutant indexes**  
*Bonfiglio Muñoz-Bojalil*

# Buena medicina en buen español

## HEMEROTECA **MEDICA**<sup>®</sup> *personal*

La hemeroteca médica personal pone a su alcance el más importante catálogo de revistas médicas de especialidad, tanto por la cantidad de títulos como por la calidad de su contenido. Se trata de un esfuerzo conjunto

de comunicaciones científicas mexicanas s.a. de c.v., editora de esta revista y otras diez publicaciones médicas en México, y Grupo Masson España para ofrecer

al honorable cuerpo médico mexicano revistas de especialidades a precios accesibles, con calidad internacional. El Grupo Masson es parte de un importante conglomerado de editoriales que publica en Francia, España, Italia, Bélgica, Inglaterra, Canadá, México y Estados Unidos, entre otros países, bajo conocidos nombres como Salvat, Larousse, Masson, Espasa-Calpe, Planeta y Little-Brown.

## Revistas médicas que ya están a la venta por suscripción

### Anestesia y Control del Dolor

- Anestesia en México, 7 números.
- Revista de la Sociedad Española del Dolor, 6 números.

### Audiología

- Revista de Logopedia, Foniatria y Audiología (España), 4 números.

### Cardiología

- Nueva Cardiología (INC, México), 12 números.

### Dermatología

- Dermatología Cosmética (España), 4 números.
- Dermatología, Revista Mexicana, 6 números.
- Actas Dermo-sifiligráficas (España), 10 números.
- Medicina cutánea (España) 8 núm.

### Enfermería

- Enfermería Intensiva (España), 4 números.
- Gerokomos (Enfermería geriátrica, España), 3 números.

### Gastroenterología

- Revista Española de Enfermedades Digestivas, 12 núm..

### Geriatría

- Revista Española de Geriatría y Gerontología, 5 números.
- Gerokomos (Enfermería geriátrica, España), 3 números.

### Ginecología y Obstetricia

- Progresos de Obstetricia y Ginecología (España), 10 núm..
- Toko-Ginecología Práctica (España), 12 números.

### Infectología y Microbiología

- Enfermedades Infecciosas y Microbiología (México), 7 núm..
- Microbiología (España), 4 números.

### Laboratorio Clínico

- Análisis Clínicos (España), 6 números.

### Medicina Crítica

- Revista Ibero-latinoamericana de Cuidados Intensivos (México), 4 números.
- Enfermería Intensiva (España), 4 números.

### Medicina Física

- Rehabilitación (España) 6 núm..
- Fisioterapia (España), 6 números.

### Medicina Interna

- Revista de la Sociedad de Medicina Interna de México, 5 números.

### Medicina del Deporte y el Ejercicio

- ATP Energía y Movimiento (México), 6 números.

### Microbiología

- Microbiología (España), 4 números.
- Enfermedades Infecciosas y Microbiología (México), 7 números.

### Neumología y ORL

- Neumología y Cirugía de Tórax (México), 4 números.
- Acta Otorrinolaringológica Española, 6 números.

### Neurología

- Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines, 6 números.

### Odontología / Laboratorio Dental

- Soproden (España), 4 números.

### Ortopedia

- Revista de Ortopedia y Traumatología (España), 6 núm..

### Otorrinolaringología y Neumología

- Acta Otorrinolaringológica Española, 6 números.
- Neumología y Cirugía de Tórax (México), 4 números.

### Patología

- Patología, Revista Latinoamericana (México), 4 núm..

### Pediatría

- Revista Española de Pediatría, 6 números.

### Psiquiatría

- Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines, 6 números.

### Radiología

- Radiología (España), 9 números.

### SIDA/ETS

- SIDA/ETS (Conasida, México), 4 números.

### Traumatología

- Revista de Ortopedia y Traumatología (España), 6 núm..

### Urología

- Urología Integrada y de Investigación (España), 4 números.

CCM

comunicaciones científicas mexicanas

s.a. de c.v.

Para obtener mayor información  
sobre las revistas  
de la **HEMEROTECA MEDICA PERSONAL**  
favor de dirigirse a  
Distribuidora Editorial de México SA de CV  
(DIEMEX) Tel. 544 79 53 Fax 689 65 45 México, D.F.





## Semblanza de la Neumología en México

DR. LEÓN GREEN S\*

**E**s un gran honor estar frente a ustedes como presidente de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax.

Primero deseo dar las gracias a todos los colegas, compañeros y amigos que me entusiasmaron y apoyaron mi candidatura, especialmente a los doctores Octavio Rivero, maestro y amigo, Raúl Cicero, Horacio Rubio, Jaime Villalba, Carlos Ibarra, amigo y compañero, y al Dr. Jaime de la Garza, director del Instituto Nacional de Cancerología.

El apoyo y cariño de mi esposa y de mis hijos han sido fundamentales, estimulando y alentando mi trabajo en todos sus aspectos.

Quiero mencionar con gran respeto y agradecimiento los nombres de los maestros que contribuyeron en mi formación como persona y especialista: doctores Carlos R. Pacheco, Alejandro Celis, WP Cleland, Sir Clement Price Thomas y Norman Barrett, entre los más importantes.

Ser presidente de nuestra corporación representa un gran reto; mi único compromiso es con la especialidad que cultivamos y con la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax.

La Sociedad de Neumología, una de las más antiguas en nuestro país, desde su fundación —hace 58 años— tuvo un crecimiento y desarrollo ascendente hasta la transformación del Hospital de Neumología y Cirugía de Tórax del CMN en 1971 y, posteriormente, después de los sismos de 1985. Desde entonces, la participación y el trabajo del neumólogo y cirujano de tórax dentro del conjunto de especialidades se ha debilitado y no ha progresado al ritmo que otras lo han hecho. Comparándonos con su desarrollo en países avanzados, no tenemos el nivel científico ni tecnológico que deberíamos tener.

En la República Mexicana no hay el número de neumólogos y cirujanos de tórax calificados que se requieren, y no se están preparando los especialistas que el país necesita para una población que crece a ritmo acelerado.

Las autoridades, tanto del sector salud como de instituciones privadas, no han demostrado suficiente interés en que nuestra especialidad se desarrolle y progrese para el beneficio de los enfermos.

Como ejemplo mencionaré los siguientes datos y hechos de observación en los hospitales donde desarrollo mi actividad profesional como especialista, y otros del DF:

En el Hospital ABC de la Ciudad de México en 1995-1996 el 60% de la cirugía de tórax fue hecha por cirujanos generales, sin ningún criterio neumológico.

La gran mayoría de los pacientes que ingresan a la unidad de terapia intensiva, con neumopatías complicadas, han sido atendidos por cardiólogos e internistas, no por neumólogos. En el Instituto Nacional de Cancerología la cirugía de pared torácica la hacen los cirujanos generales, muchas neumopatías intersticiales las manejan los infectólogos, un buen número de casos de cáncer de pulmón llegan directamente al servicio de oncología médica, antes de ser valorados por el neumólogo.

En una reciente publicación de infecciones quirúrgicas en que se reportan todas las operaciones realizadas en 1993, no se mencionan las cirugías de tórax (*Rev Inv Clin* 1995;48:253-260).

En el Hospital de Oncología del CMN el primer cirujano de tórax llegó en 1992 y hasta 1993 se creó un servicio; antes de este tiempo, toda la cirugía torácica la realizaban los cirujanos generales. El Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI no tiene servicio de neumología ni neumólogo.

En los hospitales de traumatología y urgencias de la Ciudad de México no hay cirujanos de tórax.

\* Presidenta SMNCT.

# Buena medicina en buen español

La **hemeroteca médica personal** pone a su alcance el más importante catálogo de revistas médicas de especialidad, tanto por la cantidad de títulos como por la calidad de su contenido. Se trata de un esfuerzo conjunto de **comunicaciones científicas mexicanas s.a. de c.v.**, editora de esta revista y otras diez publicaciones médicas en México, y **Grupo Masson España** para ofrecer

HEMEROTECA  
**MEDICA**<sup>®</sup>  
*personal*

al honorable cuerpo médico mexicano revistas de especialidades a precios accesibles, con calidad internacional. El Grupo Masson es parte de un importante conglomerado de editoriales que publica en Francia, España, Italia, Bélgica, Inglaterra, Canadá, México y Estados Unidos, entre otros países, bajo conocidos nombres como Salvat, Larousse, Masson, Espasa-Calpe, Planeta y Little-Brown.

## Revistas médicas que ya están a la venta por suscripción

### Anestesia y Control del Dolor

- Anestesia en México, 7 números.
- Revista de la Sociedad Española del Dolor, 6 números.

### Audiología

- Revista de Logopedia, Foniatria y Audiología (España), 4 números.

### Cardiología

- Nueva Cardiología (INC, México), 12 números.

### Dermatología

- Dermatología Cosmética (España), 4 números.
- Dermatología, Revista Mexicana, 6 números.
- Actas Dermo-sifilográficas (España), 10 números.
- Medicina cutánea (España) 8 núm.,

### Enfermería

- Enfermería Intensiva (España), 4 números.
- Gerokomos (Enfermería geriátrica, España), 3 números.

### Gastroenterología

- Revista Española de Enfermedades Digestivas, 12 núm.,

### Geriatría

- Revista Española de Geriatría y Gerontología, 5 números.
- Gerokomos (Enfermería geriátrica, España), 3 números.

### Ginecología y Obstetricia

- Progresos de Obstetricia y Ginecología (España), 10 núm.,
- Toko-Ginecología Práctica (España), 12 números.

### Infectología y Microbiología

- Enfermedades Infecciosas y Microbiología (México), 7 núm.,
- Microbiología (España), 4 números.

### Laboratorio Clínico

- Análisis Clínicos (España), 6 números.

### Medicina Crítica

- Revista Ibero-latinoamericana de Cuidados Intensivos (México), 4 números.
- Enfermería Intensiva (España), 4 números.

### Medicina Física

- Rehabilitación (España) 6 núm.,
- Fisioterapia (España), 6 números.

### Medicina Interna

- Revista de la Sociedad de Medicina Interna de México, 5 números.

### Medicina del Deporte y el Ejercicio

- ATP Energía y Movimiento (México), 6 números.

### Microbiología

- Microbiología (España), 4 números.
- Enfermedades Infecciosas y Microbiología (México), 7 números.

### Neumología y ORL

- Neumología y Cirugía de Tórax (México), 4 números.
- Acta Otorrinolaringológica Española, 6 números.

### Neurología

- Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines, 6 números.

### Odontología / Laboratorio Dental

- Soproden (España), 4 números.

### Ortopedia

- Revista de Ortopedia y Traumatología (España), 6 núm.,

### Otorrinolaringología y Neumología

- Acta Otorrinolaringológica Española, 6 números.
- Neumología y Cirugía de Tórax (México), 4 números.

### Patología

- Patología, Revista Latinoamericana (México), 4 núm.,

### Pediatría

- Revista Española de Pediatría, 6 números.

### Psiquiatría

- Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines, 6 números.

### Radiología

- Radiología (España), 9 números.

### SIDA/ETS

- SIDA/ETS (Conasida, México), 4 números.

### Traumatología

- Revista de Ortopedia y Traumatología (España), 6 núm.,

### Urología

- Urología Integrada y de Investigación (España), 4 números.

CCM

comunicaciones científicas mexicanas  
s.a. de c.v.

Para obtener mayor información  
sobre las revistas  
de la **HEMEROTECA MEDICA PERSONAL**  
favor de dirigirse a  
Distribuidora Editorial de México SA de CV  
(DIEMEX) Tel. 544 79 53 Fax 688 65 45 México, D.F.



## Semblanza de la Neumología en México

DR. LEÓN GREEN S\*

**E**s un gran honor estar frente a ustedes como presidente de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax.

Primero deseo dar las gracias a todos los colegas, compañeros y amigos que me entusiasmaron y apoyaron mi candidatura, especialmente a los doctores Octavio Rivero, maestro y amigo, Raúl Cicero, Horacio Rubio, Jaime Villalba, Carlos Ibarra, amigo y compañero, y al Dr. Jaime de la Garza, director del Instituto Nacional de Cancerología.

El apoyo y cariño de mi esposa y de mis hijos han sido fundamentales, estimulando y alentando mi trabajo en todos sus aspectos.

Quiero mencionar con gran respeto y agradecimiento los nombres de los maestros que contribuyeron en mi formación como persona y especialista: doctores Carlos R. Pacheco, Alejandro Celis, WP Cleland, Sir Clement Price Thomas y Norman Barrett, entre los más importantes.

Ser presidente de nuestra corporación representa un gran reto; mi único compromiso es con la especialidad que cultivamos y con la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax.

La Sociedad de Neumología, una de las más antiguas en nuestro país, desde su fundación -hace 58 años- tuvo un crecimiento y desarrollo ascendente hasta la transformación del Hospital de Neumología y Cirugía de Tórax del CMN en 1971 y, posteriormente, después de los sismos de 1985. Desde entonces, la participación y el trabajo del neumólogo y cirujano de tórax dentro del conjunto de especialidades se ha debilitado y no ha progresado al ritmo que otras lo han hecho. Comparándonos con su desarrollo en países avanzados, no tenemos el nivel científico ni tecnológico que deberíamos tener.

En la República Mexicana no hay el número de neumólogos y cirujanos de tórax calificados que se requieren, y no se están preparando los especialistas que el país necesita para una población que crece a ritmo acelerado.

Las autoridades, tanto del sector salud como de instituciones privadas, no han demostrado suficiente interés en que nuestra especialidad se desarrolle y progrese para el beneficio de los enfermos.

Como ejemplo mencionaré los siguientes datos y hechos de observación en los hospitales donde desarrollo mi actividad profesional como especialista, y otros del DF:

En el Hospital ABC de la Ciudad de México en 1995-1996 el 60% de la cirugía de tórax fue hecha por cirujanos generales, sin ningún criterio neumológico.

La gran mayoría de los pacientes que ingresan a la unidad de terapia intensiva, con neumopatías complicadas, han sido atendidos por cardiólogos e internistas, no por neumólogos. En el Instituto Nacional de Cancerología la cirugía de pared torácica la hacen los cirujanos generales, muchas neumopatías intersticiales las manejan los infectólogos, un buen número de casos de cáncer de pulmón llegan directamente al servicio de oncología médica, antes de ser valorados por el neumólogo.

En una reciente publicación de infecciones quirúrgicas en que se reportan todas las operaciones realizadas en 1993, no se mencionan las cirugías de tórax (*Rev Inv Clin* 1995;48:253-260).

En el Hospital de Oncología del CMN el primer cirujano de tórax llegó en 1992 y hasta 1993 se creó un servicio; antes de este tiempo, toda la cirugía torácica la realizaban los cirujanos generales. El Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI no tiene servicio de neumología ni neumólogo.

En los hospitales de traumatología y urgencias de la Ciudad de México no hay cirujanos de tórax.

\* Presidente SMNCT.

En la celebración del día sin fumar, hace unas semanas, se mencionó que en México hay aproximadamente 15 millones de fumadores; de éstos alrededor de 10% desarrollarán cáncer de pulmón y no nos estamos preparando para diagnosticarlo y curarlo oportunamente. Como lo demuestran las estadísticas presentadas en este congreso, la mayoría de los enfermos llegan al especialista en estados avanzados, cuando las posibilidades de curación son pocas y se gastan en su estudio y tratamiento paliativo una gran cantidad de recursos. Sería más fácil y económico prevenir estas enfermedades que curarlas; lo mismo podríamos decir de la tuberculosis, que va en aumento, y las enfermedades derivadas de los altos niveles de contaminación atmosférica, entre las más importantes.

En el área metropolitana de la Ciudad de México sólo se está preparando un pequeño número de neumólogos y cirujanos de tórax para adultos en tres centros hospitalarios, insuficientes para la cantidad que el país necesitará en el siglo XXI. Tengo la firme convicción de que es nuestra obligación tratar de resolver este gran problema. En los próximos años, con la ayuda y colaboración de todos ustedes, trataremos de estrechar las relaciones entre escuelas de medicina, residencias y los consejos, que exista congruencia y continuidad entre la enseñanza y la práctica de la especialidad, estimular la educación continua, la certificación y re-certificación.

Invitar a las autoridades a aumentar el número de residencias y las plazas para especialistas que tanta falta hacen en muchos hospitales, concientizar a los especialistas de otras disciplinas, médicos generales y público en general, acerca de la importancia de los padecimientos toracopulmonares y de éstos deben ser atendidos en su gran mayoría por especialistas certificados.

En lo referente al funcionamiento de nuestra sociedad, los estatutos especifican con toda claridad cuáles son los derechos y las obligaciones de los socios en todo el país. Hago una cordial invitación para que todos lean dichos estatutos y hagan lo posible por cumplirlos.

La *Revista de Neumología y Cirugía de Tórax* debe servir para las comunicaciones científicas y el intercambio de ideas entre todos los miembros de la Sociedad; los invito a enriquecerla enviando para su publicación las experiencias de su trabajo.

Invito a todos los colegas de provincia a participar con ideas, sugerencias y publicaciones, en las actividades de la Sociedad.

Como una muy buena noticia para todos ustedes, me complace comunicarles que con la ayuda y colaboración de los laboratorios Glaxo-Wellcome de México y Medi-Web, hemos logrado que en los próximos meses las actividades y publicaciones de la Sociedad se integren al sistema de Internet para consulta de revistas nacionales y extranjeras, revisiones bibliográficas, comunicación con los bancos de información científica internacional, correo electrónico, consultas y discusiones de casos con otros especialistas; difusión para la educación médica a la población en general, directorio de especialistas y toda la gama de información y comunicación que la tecnología más moderna y avanzada pone a nuestro alcance.

Para finalizar quiero mencionar que el mejor homenaje que podemos rendir a los maestros que nos educaron y enseñaron la especialidad, que fueron y son ejemplo de profesionalismo y honestidad, será el ser cada vez mejores especialistas, que nuestro trabajo tenga un contenido ético y moral elevado, orientado hacia las mejores metas de bienestar para nuestro pueblo.

# Presencia selectiva de trombina en pulmones de pacientes con metástasis pulmonar

NORMA ALICIA HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ,\* ELMA CORREA,\*\* ADRIANA CONTRERAS-PAREDES,\*  
MARTHA TORRES,\*\*\* EDUARDO SADA,\*\*\* LEÓN GREEN\*\*

## RESUMEN

La trombina, componente clave de la cascada de la coagulación, podría participar en el desarrollo de la metástasis pulmonar, al incrementar la adhesión: plaquetas-células tumorales *in vitro* y el número de metástasis *in vivo*. Se midieron cromogénicamente (sustrato específico de trombina, S-2238) las concentraciones de trombina en lavados broncoalveolares de 20 pacientes con metástasis pulmonar y se compararon con lavados broncoalveolares de 20 pacientes con cáncer de pulmón y 20 testigos. La mediana de la concentración de trombina en los lavados broncoalveolares de los pacientes con metástasis pulmonar fue  $5.4 \times 10^{-9}$  M ( $2.5 \times 10^{-9}$  M- $13 \times 10^{-9}$  M). Esto representó un aumento de 10 y 100 veces en las concentraciones de trombina, en comparación con los de los lavados de pacientes con cáncer de pulmón ( $0.6 \times 10^{-9}$  M;  $0.2 \times 10^{-9}$  M- $2.2 \times 10^{-9}$  M) y los testigos ( $0.06 \times 10^{-9}$  M;  $0.02 \times 10^{-9}$  M- $0.4 \times 10^{-9}$  M) respectivamente ( $p < 0.02$ ). Estos resultados demuestran que la trombina está presente, en forma selectiva, en los pulmones de pacientes con metástasis pulmonar, y que podría estar involucrada en su desarrollo.

**Palabras clave:** trombina, metástasis pulmonar, lavado broncoalveolar.

## SUMMARY

Thrombin, a key component of the coagulation cascade, may be involved in the development of pulmonary metastasis, as far as has been shown an enhancer of platelet-tumor interaction *in vitro* and metastasis *in vivo*. We measured chromogenically thrombin levels in bronchoalveolar lavage fluid from 20 patients with pulmonary metastasis, compared with 20 lavages from patients with lung cancer and 20 lavages from controls. The median concentration of thrombin in lavages from patients with metastasis was  $5.4 \times 10^{-9}$  M; ( $2.5 \times 10^{-9}$  M- $13 \times 10^{-9}$  M), representing 10 and 100 fold increase in comparison with levels of thrombin found in patients with lung cancer ( $0.6 \times 10^{-9}$  M;  $0.2 \times 10^{-9}$  M- $2.2 \times 10^{-9}$  M) and controls ( $0.06 \times 10^{-9}$  M;  $0.02 \times 10^{-9}$  M- $0.4 \times 10^{-9}$  M) ( $p < 0.02$ ). These results show that thrombin is selectively present in the lungs of patients with pulmonary metastasis. They also suggest thrombin could be involved in the development of this disease.

**Key words:** thrombin, pulmonary metastasis, bronchoalveolar lavage fluid.

## INTRODUCCIÓN

El pulmón es el sitio más común de metástasis, lo que se ha atribuido a que éste es uno de los primeros órganos en filtrar a las células malignas.<sup>1</sup> Sin embargo, aunque se sabe que un gran número de células provenientes del tumor primario pueden introducirse

a la circulación, únicamente 0.01% de éstas sobreviven y se convierten en focos metastásicos.<sup>2,3</sup> Por otro lado, algunas observaciones clínicas han permitido determinar que ciertos tumores poseen una marcada predilección por la formación de metástasis en determinados órganos, independientemente de la anatomía vascular, la tasa de flujo sanguíneo o la cantidad de células que pasen por cada órgano.<sup>4</sup> Tal es el caso de los carcinomas de mama, del tracto gastrointestinal y genitourinario, los sarcomas de hueso, y los tumores trofoblásticos y tiroideos, que metastatizan preferentemente al pulmón.<sup>5</sup> Estos antecedentes reflejan el desconocimiento de los fenómenos celulares tempranos que participan en el establecimiento de una metástasis pulmonar.

- \* División de Investigación Clínica.
- \*\* Servicio de Neumología, Instituto Nacional de Cancerología.
- \*\*\* Departamento de Microbiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

**Correspondencia:** Dra. Norma Alicia Hernández-Rodríguez, División de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Av. San Fernando Núm. 22, Col. Tlalpan, 14000, México, DF.

Durante el desarrollo de un proceso metastásico, tienen lugar una cascada de sucesos secuenciales, relacionados entre sí, que involucran interacciones del huésped con el tumor. Éstos se efectúan a nivel celular; algunos ejemplos son la adhesión de las células tumorales a las membranas basales y la matriz extracelular, la rotura de éstas por proteólisis, etc.<sup>2,6</sup> Si conociéramos mejor los mecanismos celulares que se desarrollan a nivel bioquímico y genético, en las fases tempranas del establecimiento de la metástasis pulmonar, no sólo podríamos mejorar su diagnóstico, lo que a su vez, redundaría en el mejor tratamiento de este padecimiento,<sup>7</sup> sino que, además, en este caso particular podríamos prevenir su establecimiento.<sup>8</sup> La capacidad metastatizante y la heterogeneidad biológica del cáncer constituyen los principales obstáculos para su erradicación.<sup>2</sup>

La metástasis es el resultado de una competencia altamente selectiva que favorece el crecimiento de una subpoblación metastásica específica. Esta selectividad depende de la angiogénesis, misma que requiere la participación de numerosos factores de crecimiento secretados por las células existentes en el estroma, o bien por las mismas células tumorales.<sup>6</sup> En el pulmón, específicamente, mediante el uso de inhibidores angiogénicos como el TNP-740, se ha demostrado que dichos factores pueden estimular la migración (quimiotaxis), proliferación y la desregulación del control genético de las células tumorales.<sup>2,9-11</sup> La posibilidad de estudiar el papel que desempeñan dichos factores en el establecimiento de un proceso metastásico, abre toda una gama de nuevas opciones que podrían apoyar la mejor comprensión de este padecimiento.<sup>5,10</sup>

Desde hace varios años, se conoce empíricamente la relación entre malignidad, trombosis y hemostasis; sin embargo, sus mecanismos celulares específicos tampoco han podido ser entendidos del todo.<sup>12</sup> Por ejemplo, se piensa que las plaquetas están involucradas en las fases tempranas del desarrollo de una metástasis, ya que éstas pueden retener a las células tumorales en la vasculatura, vía la formación de trombos (plaquetas-células tumorales) y su adhesión a la matriz subendotelial.<sup>13,14</sup> Las plaquetas también podrían contribuir al desarrollo de las me-

tástasis mediante su eficiente capacidad de generar trombina en su superficie.<sup>15</sup>

La trombina es una proteasa de serina, que además de ser un componente clave en la cascada de la coagulación, que actúa convirtiendo al fibrinógeno en fibrina,<sup>16</sup> posee actividades celulares muy importantes como factor angiogénico y de crecimiento.<sup>17</sup> Ésta actúa como un poderoso agente mitogénico para fibroblastos, provenientes de una gran variedad de tejidos,<sup>18,19</sup> incluyendo al pulmón<sup>20-22</sup> y un agente quimioatrayente de células mesenquimatosas, fibroblastos,<sup>23</sup> las células del músculo liso,<sup>24</sup> así como las células endoteliales, los monocitos y los macrófagos.<sup>25</sup> Estos antecedentes sugieren que la trombina podría contribuir al establecimiento de la clona maligna, mediante la generación de respuestas de tipo proliferativo y quimiotáctico en células pulmonares o tumorales, mismas que a su vez, favorecen la formación del microambiente necesario para el desarrollo de una metástasis pulmonar.<sup>25-27</sup>

De particular interés es la observación de que *in vitro*, la trombina incrementa de 2 a 5 veces la adhesión de diferentes células tumorales a las plaquetas.<sup>15</sup> Por otro lado, existen pruebas experimentales que demuestran que *in vivo* la administración de trombina, en combinación con diferentes primarios, induce un aumento de 4 a 413 veces en la incidencia de metástasis pulmonar, mismas que pueden bloquearse mediante el uso de inhibidores de esta proteasa de serina.<sup>13-15</sup>

Además, existen otras observaciones experimentales que sugieren que la trombina contribuye al desarrollo de un proceso metastásico.<sup>28-30</sup> La trombina actúa como molécula mediadora de la adhesión entre las células tumorales y la matriz extracelular.<sup>15,31,32</sup> Además, se ha demostrado la existencia del receptor de trombina en algunos tipos de células tumorales, lo que se ha relacionado con un aumento en la incidencia de metástasis pulmonar desde 10 hasta 156 veces.<sup>16</sup> Otros puntos que apoyan indirectamente la importancia de la trombina en el desarrollo de la metástasis pulmonar, son los altos niveles de actividad procoagulante, que se observan en algunos pacientes con cáncer,<sup>11</sup> y la eficiencia del uso de terapéuticas anti-trombóticas o anticoagulantes en algunos tipos de cáncer pulmonar.<sup>33,34</sup>

Además, existen pruebas experimentales que sugieren que la trombina podría inducir indirectamente el establecimiento de la metástasis pulmonar, vía otros mecanismos diferentes a los del aumento de la adhesividad celular a las plaquetas y la matriz extracelular. Por ejemplo, se sabe que la trombina induce una respuesta temprana del oncogén *c-fos*,<sup>26,35</sup> y que su receptor, una proteína de unión de tipo G,<sup>36,37</sup> es estructuralmente parecida al proto-oncogén *ras*, del que se ha demostrado ampliamente el papel que desempeña en la inducción de metástasis pulmonar.<sup>38-40</sup>

Todas estas observaciones apoyan la hipótesis de que la trombina podría participar en los mecanismos celulares de inducción de metástasis y la oncogénesis,<sup>14</sup> por lo que a fin de investigar el papel que desempeña la trombina en el establecimiento del proceso metastásico pulmonar, medimos la concentración de trombina en lavados broncoalveolares de pacientes con metástasis pulmonar y comparamos nuestras observaciones con mediciones realizadas en lavados broncoalveolares de pacientes con cáncer de pulmón primario y testigos. Así mismo, correlacionamos la existencia de trombina en los lavados broncoalveolares con el número de células presentes en éstos.

Los resultados encontrados demuestran movimiento de trombina en forma significativa, desde la circulación a los pulmones de pacientes con metástasis pulmonar, lo que no se observó en el caso de los pacientes con cáncer de pulmón primario y los testigos. Así mismo, encontramos una correlación posi-

va entre la concentración de trombina existente en los lavados broncoalveolares de pacientes con metástasis pulmonar y el número de células, macrófagos principalmente, presentes en éstos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 20 lavados broncoalveolares de pacientes con diagnóstico de metástasis pulmonar, vírgenes de tratamiento y con un solo foco metastásico (un lado del pulmón). Éstos provenían de diferentes orígenes,<sup>41</sup> (3 Ca mama, 3 CaCu, 1 embriocarcinoma, 2 melanomas, 1 Ca renal, 1 Ca maxilofacial, 1 hemangioblastoma, 2 Ca hipofaríngeos, y 6 de causa desconocida). Además trabajamos con lavados broncoalveolares de 20 pacientes con cáncer de pulmón primario de diferente tipo histológico<sup>42</sup> (17 adenocarcinomas, dos epidermoides y uno de células pequeñas). El grupo de 20 testigos de lavado broncoalveolar estuvo constituido por 11 lavados broncoalveolares de pacientes con cáncer, pero libres de enfermedad pulmonar y nueve lavados broncoalveolares de voluntarios sanos (donados por el INER). A los pacientes con cáncer se les practicó un lavado broncoalveolar en ambos lados del pulmón, lo que permitió contar con un control individual adicional. Algunos de los datos clínicos más relevantes de los pacientes se muestran en el cuadro 1.

### Lavado broncoalveolar

El procedimiento de lavado broncoalveolar se realizó mediante el uso de un broncoscopio de fibra óptica

Cuadro 1. Características clínicas de pacientes

Grupo	Edad (años)	Sexo F/M	Duración de enfermedad (meses)	Hábito tabáquico F/NF	Lado pulmonar en estudio D/I
Control	46	9:11	NA	4:16	8:12
	18-66		12	11:9	10:10
Primario	60	11:9	12-48		
	40-78		3		
Metástasis pulmonar	54	11:9	1-8	8:12	12:8
	31-76				

Medianas e intervalos a menos que se especifique lo contrario

F: Femenino, M: Masculino, F: Fumador, NF: No fumador, D: derecho, I: izquierdo, NA: No aplica

(Olympus) y bajo los lineamientos de la técnica estándar.<sup>45</sup> A fin de minimizar los efectos de las proteasas, las muestras de los lavados se colectaron en tubos siliconizados, conservados en hielo, y todas las manipulaciones subsecuentes se realizaron a 4°C. A fin de separar las células existentes en los lavados broncoalveolares, éstos se centrifugaron a 300 x g durante 5 minutos. En el botón celular se realizó un recuento mediante la utilización de un hematocitómetro. Para determinar el tipo de células coexistente en el lavado se realizó una cuenta diferencial. Así mismo y con el objeto de eliminar el lípido surfactante presente en éstos, también se centrifugaron a alta velocidad (178,000 x g durante 60 minutos). Una alícuota de 1 ml del sobrenadante libre de células y surfactante se utilizó para la medición de albúmina y proteína total. Estas pruebas se realizaron mediante el uso de ensayos específicos que se basan en el empleo del colorante verde de bromocresol y el colorante de Bradford, respectivamente (Sigma Chemical Co, México, 44). El resto del lavado broncoalveolar se concentró por ultrafiltración (10 x), usando un sistema desechable que posee membranas con poro de retención, de moléculas con peso desde 3,000 Da (Amicon, Co. Beverly, MA, USA). Posteriormente, el concentrado se centrifugó a 9,000 x g durante 50 minutos a 4°C, dispensado en alícuotas de 50 µl, y almacenado a -70°C hasta antes de su uso.

#### Quantificación de trombina en el lavado broncoalveolar

Las concentraciones de trombina se cuantificaron mediante un ensayo, basado en el uso de un sustrato cromogénico, específico para esta proteasa de serina, el S2238 (H-D-Phe-Pro-Arg-p-nitro-aniline; Chromogenix, Sweden, 45). Se mezclaron 40 µl de cada muestra de lavado broncoalveolar (10x), 40 µl del sustrato S2238 (4 mM) y 160 µl de *buffer* (fosfato de sodio 0.1 M, cloruro de sodio 0.2 M, polietilenglicol 0.5%, y azida de sodio al 0.02%), y se incubaron durante dos minutos a 37°C, tiempo después del cual se determinó la absorbancia de cada muestra (405 nm). Las concentraciones de trombina en las muestras del lavado se calcularon a partir de curvas estándar que se realizaron en paralelo, por duplicado y usando  $\alpha$ -trombina humana (Sigma Chemical Co., México).

#### Análisis estadístico

Los datos se agruparon y se expresaron como medianas e intervalos; las diferencias significativas desde el punto de vista estadístico se determinaron mediante el uso de la prueba de U de Mann-Whitney. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo.<sup>46</sup>

## RESULTADOS

#### Concentración de trombina en lavado broncoalveolar

La mediana de la concentración de trombina en las muestras de lavado de los pacientes con metástasis pulmonar fue de  $5.4 \times 10^{-9}$  M ( $2.5 \times 10^{-9}$  M -  $13.0 \times 10^{-9}$  M); cabe hacer notar que las concentraciones de trombina, en todos los casos, fueron más altas que el valor más elevado encontrado en el grupo de pacientes con cáncer de pulmón primario o el grupo testigo. En estos últimos determinamos medianas con valores de  $0.6 \times 10^{-9}$  M; ( $0.2 \times 10^{-9}$  M -  $2.2 \times 10^{-9}$  M), y  $0.06 \times 10^{-9}$  M ( $0.02 \times 10^{-9}$  M -  $0.4 \times 10^{-9}$  M), respectivamente.

La mediana de la concentración de trombina en los lavados broncoalveolares de los pacientes con metástasis pulmonar, resultó ser aproximadamente 10 veces mayor que la observada en los lavados broncoalveolares de pacientes con cáncer de pulmón primario ( $p < 0.02$ ), y casi 100 veces mayor que la observada en los lavados del grupo testigo ( $p < 0.02$ ).

Estas diferencias resultaron ser aproximadamente 50 y 700 veces más grandes, al comparar las concentraciones de trombina coexistentes en los lavados broncoalveolares de pacientes con metástasis pulmonar  $12.5 \times 10^9$  ( $3.5 \times 10^9$  -  $69.5 \times 10^9$ ), en relación con su concentración de albúmina:  $0.25 \times 10^9$  ( $0.005 \times 10^9$  -  $1.5 \times 10^9$ ) y  $0.02 \times 10^9$  ( $0.002 \times 10^9$  -  $0.08 \times 10^9$ ) para el grupo de pacientes con cáncer de pulmón primario y testigo, respectivamente. En ambos casos la diferencia resultó aún estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

La mediana de la concentración de trombina presente en los lavados broncoalveolares de los pacientes con cáncer de pulmón primario fue solamente cerca de 10 veces mayor con respecto a la determinada en los pulmones de los voluntarios sanos y los testigos en general ( $p < 0.02$ ).



La mediana de la concentración de trombina encontrada en los lavados provenientes del pulmón opuesto al que estaba bajo estudio por cáncer fue de  $0.09 \times 10^{-9} \text{M}$  ( $0.02 - \times 10^{-9} \text{M} - 0.66 \times 10^{-9} \text{M}$ ), incluyendo todas las muestras, es decir, los pacientes del grupo de metástasis pulmonar y de cáncer de pulmón primario. No se observó diferencia significativa en la concentración de trombina encontrada en estos grupos, con respecto a la determinada en el grupo testigo.

*Correlación entre la concentración de trombina presente en los lavados broncoalveolares de pacientes con metástasis pulmonar y el número de células coexistentes en éstos*

Se observó una correlación positiva, misma que resultó estadísticamente significativa ( $r = 0.93$ ,  $p < 0.02$ ). Esta correlación también resultó positiva y aun estadísticamente significativa, cuando las concentraciones de trombina en los lavados broncoalveolares de pacientes con metástasis pulmonar se expresaron en relación con la concentración de albúmina presente en estas muestras ( $r = 0.97$ ;  $p < 0.05$ , estos datos no se muestran).

Se realizó la curva de correlación entre la concentración de trombina y el número de células coexistente en las muestras de lavados broncoalveolares de pacientes con cáncer de pulmón y los testigos. Sin embargo, no se encontró correlación positiva en ninguno de estos casos (estos datos no se muestran).

## DISCUSIÓN

El desarrollo de este estudio permitió demostrar la existencia de una alta concentración de trombina en muestras de lavados broncoalveolares de pacientes con metástasis pulmonar, en comparación con las concentraciones de trombina observadas en muestras de lavados broncoalveolares control. La mediana de la concentración de trombina cuantificada en los lavados broncoalveolares de los pacientes con cáncer de pulmón primario, si bien fue mayor a la observada en el grupo testigo, resultó inferior a la del grupo de pacientes con metástasis pulmonar. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, aun cuando se expresaron por unidad de volumen de

lavado, o bien en relación con la concentración de albúmina presente en ellos. Estos resultados son consistentes con estudios previos, en los que empíricamente se ha establecido la existencia de una relación entre la malignidad, la trombosis y la hemostasis.<sup>14-15,17</sup>

El aumento en las concentraciones de trombina en los pulmones de pacientes con metástasis pulmonar, podría atribuirse a lesiones endoteliales, que pudieran ser responsables de la activación de la cascada de la coagulación, vía la liberación del factor tisular. Este tipo de lesión pulmonar endotelial podría ser uno de los sucesos que se desarrollan en fases tempranas del establecimiento de una metástasis pulmonar. Un hallazgo experimental que apoya esta hipótesis es el ampliamente demostrado incremento del flujo de albúmina desde la circulación al pulmón.<sup>47,48</sup> Además, la existencia de trombina en el pulmón podría justificarse, ya que esta proteasa de serina posee la habilidad de inducir, por sí misma, un aumento en la permeabilidad endotelial, favoreciendo su paso a través de la vasculatura celular.<sup>29,46</sup>

La presencia de trombina en los pulmones de estos pacientes, si bien quizá se deba a lesiones endoteliales, es aparentemente selectiva a este padecimiento, ya que no se encontró en tan alta concentración en los pulmones de pacientes con enfermedad no metastásica, como el cáncer de pulmón primario, y tampoco se ha demostrado su existencia en pulmones de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y sarcoidosis; en estos últimos casos, se ha demostrado ampliamente la lesión tisular a nivel endotelial.<sup>22</sup>

El por qué las concentraciones de trombina resultan aparentemente inferiores en las muestras de lavado broncoalveolar de pacientes con cáncer de pulmón primario, en comparación con la concentración de trombina observada en los lavados broncoalveolares de pacientes con metástasis pulmonar no está muy claro. Sin embargo, debe destacarse el hecho de que esta observación quizá esté relacionada con los fenómenos celulares que favorecen el establecimiento de una metástasis pulmonar. Las muestras de lavados broncoalveolares de pacientes con cáncer de pulmón primario provenían de sujetos cuya enfermedad se había venido desarrollando durante un

periodo de 1 a 4 años, mientras que las muestras de lavados broncoalveolares de pacientes con metástasis pulmonar se tomaron de pacientes con un desarrollo del padecimiento de solamente 1 a 8 meses (cuadro 1). Estos datos sugieren que la trombina podría ser la responsable de la activación de algún componente fundamental para el establecimiento de una metástasis pulmonar. Sin embargo, esto no elimina la posibilidad de que la trombina pudiera activar directamente a las células malignas que sobreviven en la circulación.<sup>15</sup>

A fin de apoyar la hipótesis de que la trombina desempeña algún papel en los fenómenos celulares tempranos que conducen al establecimiento de una metástasis pulmonar, debemos mencionar que el uso de diferentes inhibidores de plasmina y activadores de plasminógeno (activadores de trombina) previene en casi todos los casos la invasión metastásica.<sup>49,50</sup> Si esta hipótesis resultara cierta, la medición de trombina en muestras de lavado broncoalveolar de pacientes con riesgo de metástasis pulmonar, podría apoyar el diagnóstico temprano de este padecimiento. Las diferencias observadas en la concentración de trombina en lavados broncoalveolares de pacientes con metástasis pulmonar y cáncer de pulmón primario sugieren que un perfil de distintos factores de crecimiento participa en cada una de estas afecciones, probablemente vía diferentes mecanismos de regulación celular, que culminan en un punto final común: la neoplasia, caracterizada por una excesiva proliferación celular.

En cuanto al papel que podría desempeñar la trombina como estimuladora de señales proliferativas y quimiotácticas durante el desarrollo de una metástasis pulmonar, se cree que ésta podría tener participación como factor quimiotáctico para macrófagos, ya que, como se observa en la figura 2, se encontró una buena correlación entre el número de células existentes en el pulmón de pacientes con metástasis pulmonar y la concentración de trombina coexistente en éstos. Sin embargo, no puede descartarse la existencia de factores de crecimiento en los lavados broncoalveolares, tales como el PDGF, el TGF $\beta$  o el TNF $\alpha$  que se han demostrado en el pulmón de pacientes con fibrosis.<sup>21,22</sup> Además, es importante destacar que el gran número de fibroblastos (células

generadoras de diversos factores de crecimiento) constituyentes del pulmón hacen de éste, un órgano diana para el crecimiento de las células metastásicas.<sup>5</sup>

Está ampliamente demostrado que la trombina induce proliferación.<sup>20,23</sup> El mecanismo exacto mediante el cual la trombina estimula la proliferación fibroblástica no se conoce;<sup>51</sup> sin embargo, se ha demostrado que un requisito para la estimulación de la proliferación celular es la activación del receptor de trombina, vía su rotura proteolítica.<sup>52,53</sup> Por otro lado, también se ha demostrado que la trombina induce la expresión, síntesis y secreción de otros factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, 12), la endotelina-1 (ET-1, 53), y el factor de crecimiento para fibroblastos (bFGF, 54), mismos que podrían ser los responsables últimos de la actividad mitogénica de la trombina.

En resumen, nuestros datos demuestran la existencia selectiva de trombina, en altas concentraciones, en muestras de lavado broncoalveolar de pacientes con metástasis pulmonar. Además, ésta podría ser responsable, al menos parcialmente, de la quimiotaxis de células en el pulmón. Estos resultados sugieren no sólo que la trombina podría ser un factor que participa en la patogénesis de la metástasis pulmonar, sino que, aunados al hecho de que los pacientes con metástasis pulmonar tenían un desarrollo del padecimiento de 1 a 8 meses, sugieren que esta proteasa de serina podría, en el futuro, apoyar su diagnóstico temprano y permitir la implantación de terapias antitrombóticas y antiplaquetarias para su prevención y tratamiento. Algunos tipos de cáncer pulmonar reaccionan favorablemente a la terapia anticoagulante (la warfarina, la heparina y más recientemente, la hirudina, 14), sin mencionar que se ha demostrado que la trombocitopenia en pacientes con cáncer disminuye la incidencia de metástasis pulmonar en 85 a 95%.<sup>13</sup>

Es indudable que desde el punto de vista clínico, una de las preguntas más importantes en cuanto al tratamiento de la metástasis pulmonar se refiere a la existencia o no de nuevos marcadores tumorales que apoyen el diagnóstico, vigilancia y pronóstico del padecimiento.<sup>6,65</sup> Desgraciadamente el uso de éstos se ha limitado sólo a predecir el comportamiento

tumoral, su pronóstico y si tiene o no alguna utilidad en la vigilancia y control posoperatorio.<sup>8</sup> Considerando que actualmente el diagnóstico de los tumores pulmonares primarios y secundarios se efectúa mediante la realización de lavados broncoalveolares, biopsia pulmonar o bien cepillado bronquial, que limitan el diagnóstico del padecimiento a estadios tardíos del desarrollo tumoral,<sup>6</sup> si se pudiera validar el uso de la trombina, en el diagnóstico temprano de la metástasis pulmonar, esto representaría, indudablemente, un progreso en el tratamiento de los pacientes con dicha enfermedad.

#### REFERENCIAS

- Willkins EW. Solitary metastasis in the lung. *Cancer Res* 1990; 50:5176-5178.
- Kim YS, Liotta LA, Kohn EC. Capacidad invasiva del cáncer y metástasis. *Hospital Practice* 1994;3(5):174-206.
- Milne EN. Pulmonary metastasis: vascular supply and diagnosis. *Cancer Res* 1990;50:5179-5182.
- Fidler IJ. Cancer metastasis. *Br Med Bulletin* 1991;47:157-177.
- Nicholson GL. Mecanismos de crecimiento y progresión del cáncer. *Hosp Pract* 1994;3(2):53-64.
- Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: An imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991;64:327-336.
- Liotta LA. Cancer cell invasion and metastasis. *Sci Am* 1992; 34-41.
- Konno H, Tanaka T, Kanai T, Maryama K, Nakamura S, Baba Sh. Efficacy of an angiogenesis inhibitor TNP-470, in xenotransplanted human colorectal cancer with high metastasis potential. *Cancer* 1996;77/8 (Suppl.):1736-1740.
- Ferrigno D, Bucheri G. Clinical applications of serum markers for lung cancer. *Respir Med* 1995;89:587-597.
- Aaronson SA. Growth factors and cancer. *Science* 1991; 254:1146-1153.
- Tamura A, Komatsu H, Hebisawa A, Kurashima A, Mori M, Katayama T. *Lung Cancer* 1996;15:189-195.
- Van-Wersch JW, Peters C, Ubachs HM. Homeostasis activation markers in plasma of patients with benign and malignant gynecological tumors: a pilot study. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;33:225-229.
- Nierodzik M, Nierodzik R, Kajumo F, Karpalkin S. Effect of thrombin treatment of tumor cells on adhesion of tumor cells to platelets *in vitro* and tumor metastasis *in vivo*. *Cancer Res* 1992;52:3267-3272.
- Walz DA, Fenton JW. The role of thrombin in tumor cell metastasis. *Inv Met* 1992;14:303-308.
- Nierodzik ML, Klepfish A, Karpalkin S. Role of platelet integrin GPIIb-GPIIIa, fibronectin, von Willebrand factor, and thrombin in platelet-tumor interaction *in vitro* and metastasis *in vivo*. *Sem Hematol* 1992;31:278-288.
- Fenton II JW, Ofosu FA, Breznick DV, Hassouna HI. Under standing thrombin and homeostasis. *Hematol Oncol Clin* 1993; 7:1107-1119.
- Johnson PH. Hirudin: Clinical Potential of a thrombin inhibitor. *Annu Rev Med* 1994;45:165-167.
- Hendey B, Mamrack MD. Differential response of normal human fibroblast to bombesin versus thrombin. *J Cell Physiol* 1988;136:486-492.
- Ashton RW, Scheraga HA. Preparation and characterization of anhydro-thrombin. *Biochem* 1995;34:6454-6463.
- Gray AJ, Reeves JT, Harrison NK, Winlove P, Laurent GJ. Growth factors for human fibroblasts in the solute remaining after clot formation. *J Cell Sci* 1990;96:271-274.
- Ohba T, McDonald JK, Silver RM, Strange Ch, LeRoy EC, Ludwicka A. Scleroderma bronchoalveolar lavage fluid contains thrombin, a mediator of human lung fibroblast proliferation via induction of PDGF  $\alpha$ -receptor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10:405-412.
- Hernández-Rodríguez NA, Cambrey AD, Harrison NK, Chambers RC, Gray AJ, Southcott AM, duBois RM, Black CM, Scully MJ, McNulty RJ, Laurent GJ. Role of thrombin on pulmonary fibrosis. *The Lancet* 1994;346:1071-1073.
- Dawes KE, Gray AJ, Laurent GJ. Thrombin stimulates fibroblast chemotaxis and replication. *Eur J Cell Biol* 1994; 61:126-130.
- Berck BC, Tauman MB, Griending KK, Gragoe EJ, Fenton J, Brock TA. Thrombin-stimulated events in vascular smooth muscle cells. *Biochem J* 1994;274:799-805.
- Bar-Shavit R, Benezra M, Sabbah V, Bode W, Vlodavsky I. Thrombin as a multifunctional protein: induction of cell adhesion and proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;6:123-130.
- Coughlin ShR. Molecular mechanisms of thrombin signaling. *Sem Hematol* 1994;31:270-277.
- Fisher EG, Ruf W, Mueller BM. Tissue factor-initiated thrombin generation activates the signaling thrombin receptor on malignant melanoma cells. *Cancer Res* 1994;55:1629-1632.
- Ruggeri ZM. New insights into the mechanisms of platelet adhesion and aggregation. *Sem Hematol* 1994;31:229-239.
- Laposata M, Dovnarsky DK, Shin HS. Thrombin induced gap formation in confluent endothelial cell monolayers *in vitro*. *Blood* 1993;62:549-556.
- Chiang HS, Yang RS, Huang TF. The Arg-Gly-Asp-containing peptide, rhodostomin, inhibits *in vitro* cell adhesion to extracellular matrices and platelet aggregation caused by saos-2 human osteosarcoma cells. *Br J Cancer* 1995;71:265-270.
- Bar-Shavit R, Ginzburg Y, Maoz M, Vlodavsky I, Peretz T. The involvement of thrombin RGD in metastasis: characterization of a cryptic adhesive site. *J Med Sci* 1995;31:86-94.
- Suehiro T, Shimada M, Matsumata T, Taketomi A, Yamamoto K, Sugimachi K. Thrombomodulin inhibits intrahepatic spread in human hepatocellular carcinoma. *Hepatal* 1995;21:1285-1290.
- Tezuka Y, Yonezawa S, Maruyama I, Matsushita Y, Shimizu T. Expression of thrombomodulin in esophageal squamous cell carcinoma and its relationship to lymph node metastasis. *Cancer Res* 1995;55:4196-4200.
- Fisher EG, Ruf W, Mueller BM. Tissue factor-initiated thrombin generation activates the signaling thrombin receptor on malignant melanoma cells. *Cancer Res* 1995;55:1629-1632.
- Lampugnani MG, Liotta F, Polentarutt N. Thrombin induces c-fos expression in cultured human endothelial cells by Ca<sup>++</sup> dependent mechanism. *Blood* 1990;76:1173-1180.

36. Baffy G, Yang L, Raj S, Mannings DR, Williamson JR. G protein coupling to the thrombin receptor in Chinese hamster lung fibroblasts. *J Biol Chem* 1994;269:8483-8487.
37. Selak MA. Cathepsin G and thrombin: evidence for two different platelet receptors. *Biochem J* 1994;297:269-275.
38. Greenberg AH, Egan SE, Wright JA. Oncogenes and metastatic progression. *Invasion Metastasis* 1989;3:360-378.
39. Rodenhuis S, Slebos RJ. Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res* 1992;52:2665-2670.
40. Rauscher FJ, Cohn DR, Curran T. Fos-associated protein p39 is the product of the jun-oncogene. *Science* 1988;240:1010-1016.
41. Bülzebruck H, Drigs P, Kayser K, Sculz V, Tuengerthal S, Vogt-Moykopf I. Classification of lung cancer: First experiences with the new TNM classification. *Eur Resp J* 1991;4:1197-1206.
42. World Health Organization histological typing of lung tumors. *Am J Clin Pathol* 1992;77:123-140.
43. Haslam PL, Turton CWG, Lukosek A, Salsbury AJ, Dewar A, Collins JV, Turner-Warwick M. Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis: their relation to therapy. *Thorax* 1980;35:328-329.
44. Bradford M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principles of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248-250.
45. Idel S, González K, Bradford H, MacArthur LK, Fein AM, Moulder RJ, García GJM, Griffith DE, Weiland J, Marlin ThR, McLarty J, Fair DS, Walsh PN, Colman RW. Pro-coagulant activity in bronchoalveolar lavage in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1466-1474.
46. JA Von Fraunhofer, Murray JJ. Statistics in medical, dental and biological studies. London, U.K. *Tri-Med Books Ltd* 1976.
47. García, JCN, Sillinger-Bimbom A, Bizcos R, Del Vecchio PJ, Fenton, JWII, Malik AB. Thrombin induced increase in albumin permeability across the endothelium. *J Cell Physiol* 1986;128:96-98.
48. Malik AB, Fenton JW. Thrombin-mediated increase in vascular endothelial permeability. *Semin Thromb Homeost* 1992;18:193-199.
49. Yagel S, Khokha R, Denhardt D, Kerbel RS. Mechanisms of cellular invasiveness: A comparison of amnion invasion *in vitro* and metastatic behavior *in vivo*. *J Natl Cancer Inst* 1992;81:760-775.
50. Korczak B, Kerbel RS, Dennis JW. Autocrine and paracrine regulation of tissue inhibitor of metalloproteinases, transin and urokinase gene expression in metastatic and nonmetastatic mammary carcinoma cells. *Cell Growth & Differentiation* 1991; 245:335-341.
51. Nurden P, Heilmann E, Paponneau A. Two-way trafficking of membrane glycoproteins on thrombin-activated human platelets. *Semin Hematol* 1994;31:240-250.
52. Hartwing JH, Bokoch GM, Carpenter Ch. Thrombin receptor ligation and activated Ras uncap actin filament absorbed ends through phosphoinositide synthetis in permeabilized human platelets. *Blood* 1995;82:643-653.
53. Kohno M, Yasunari K, Yokokawa K, Murakawa K, Horio T, Kanayama Y, Fuisawa M, Inove T, Takeda T. Thrombin stimulates production of immunoreactive endothelin-1 in cultured human umbilical vein endothelial cell. *Metabolism* 1990; 39:1003-1005.
54. Benazra MI, Vlodaysky I, Ishai-Michaeli R, Neofeldi G, Bar-Shavit R. Thrombin-induced release of active bFGF-heparan sulfate complexes from sub-endothelial extracellular matrix. *Blood* 1993;81:3324-3331.
55. Debeljok A, Mermolja M, Sotri J, Zupancic M, Zarman MR, Remskar J. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral primary and secondary malignant lung tumors. *Respir* 1994;61:226-230.

# Agentes antituberculosos. Nuevas alternativas farmacológicas

CARLOS PÉREZ-GUZMÁN,\* ALFREDO TORRES-CRUZ,\*\* HÉCTOR VILLARREAL-VELARDE,\*\*\*  
JUAN URUETA-ROBLEDO,\*\*\*\* CARMEN VILLAGRÁN-ROJAS,<sup>1</sup> GERARDO F. RICO-MÉNDEZ<sup>2</sup>

## RESUMEN

La principal indicación de los fármacos antituberculosos de segunda línea es la presencia de tuberculosis resistente a drogas primarias. Comparados con los antituberculosos de primera línea, estos fármacos tienen una menor actividad antimicrobacteriana, más efectos colaterales, algunos son más caros y varios regímenes en los que se incluyen estas drogas son administrados por un mayor tiempo. Los principales fármacos son: ácido paraaminosalicílico (PAS), tiacetazona, clofazimina, etionamida, cicloserina, capreomicina, amikacina y kanamicina. Sus mecanismos de acción y de resistencia, así como su absorción, eliminación y efectos colaterales son diferentes para cada droga. Para el PAS y la tiacetazona los efectos colaterales más importantes son a nivel gastrointestinal; la clofazimina puede producir hiperpigmentación de la piel; la cicloserina puede originar síntomas neurológicos; los aminoglucósidos y la capreomicina generalmente causan trastornos vestibulococleares. Las contraindicaciones y las dosis de cada fármaco, de acuerdo a las posibles enfermedades concomitantes, son quizás de los aspectos a considerar más importantes cuando estas drogas son administradas.

**Palabras clave:** Tuberculosis, drogoresistencia, ácido paraaminosalicílico, tiacetazona, etionamida, cicloserina, capreomicina, clofazimina, amikacina, kanamicina.

## SUMMARY

The main indication to use second-line antituberculous drugs is tuberculosis resistant to primary-drugs. Compared with these last drugs, second-line ones have less antimicrobial activity, more secondary effects, some of them are more expensive, and regimens including them often are more prolonged. The main drugs in this class are para-aminosalicylic acid (PAS), thiacetazone, clofazimine, ethionamide, cycloserine, capreomycin, amikacin and kanamycin. Their mechanisms of action and of resistance, as well as their absorption, clearance and secondary effects, are different for each drug. The main secondary effects of PAS and thiacetazone occur at the gastrointestinal level; clofazimine can induce skin hyperpigmentation, and cycloserine can originate neurologic symptoms. Aminoglycosides and capreomycin usually produce vestibular and cochlear disorders. Contraindications and doses of every drug, adjusted according to associated diseases, may represent key considerations when these drugs are administered.

**Keywords:** Tuberculosis, drug resistance, para-aminosalicylic acid, thiacetazone, clofazimine, ethionamide, cycloserine, capreomycin, amikacin, kanamycin.

## INTRODUCCIÓN

Con el incremento en los casos de tuberculosis con

resistencia a los fármacos de primera línea, se han desarrollado nuevas alternativas de manejo para estos pacientes, además de los fármacos ya existentes, como los considerados de segunda línea previamente revisados en la edición anterior.

En la actualidad en algunos fármacos se ha observado que tienen actividad antimicrobacteriana, en especial contra el *M. tuberculosis*, como son las fluoroquinolonas, los azólicos, betalactámicos como la amoxicilina con clavulanato, otros derivados de las rifamicinas, etc. En este artículo se revisan las características de estos fármacos, que pueden ser una alternativa más en el manejo de los pacientes con tuberculosis drogoresistente.

- \* Consulta Externa Neumología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Departamento Neumología, Hospital General Centro Médico La Raza, IMSS.
- \*\* Servicio de Neumología, Hospital General Regional 72, IMSS, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- \*\*\* Jefe del Departamento de Neumología, Hospital General Manuel Gea González, Departamento de Neumología, Hospital General Centro Médico La Raza, IMSS.
- \*\*\*\* Jefe de Urgencias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Departamento de Neumología, Centro Médico La Raza, IMSS.
- <sup>1</sup> Servicio de Urgencias, Hospital General Regional 72, IMSS.
- <sup>2</sup> Jefe del Departamento de Neumología, Centro Médico La Raza, IMSS.

## QUINOLONAS

### Química

Las fluoroquinolonas pertenecen a un grupo de antimicrobianos derivados de ácidos heterocíclicos carbónicos, que están relacionados estructuralmente con el ácido nalidíxico y ácido oxalínico. Las quinolonas tienen mayor espectro y menor toxicidad con respecto al ácido nalidíxico.<sup>1,2</sup>

### Espectro

Debido a la adición de un radical flúor, su espectro más conocido es contra grampositivos y gramnegativos, aunque con algunas fluoroquinolonas también se ha observado actividad antimicobacteriana.<sup>3,4</sup>

La actividad antimicobacteriana se ha demostrado en las quinolonas: ciprofloxacina, clinafloxacina, levofloxacina, ofloxacina, A 80556, esparfloxacina, temafloxacina y tosufloxacina, difloxacina, enoxacina, amifloxacina.<sup>2,4,6</sup>

En la actualidad, está en desarrollo una nueva quinolona, llamada irloxacina, que muestra gran actividad en pH ácido, dando buenas expectativas.<sup>7</sup>

En pacientes con tuberculosis se han utilizado la ciprofloxacina y ofloxacina, cuya CMI para *Mycobacterium tuberculosis* y *M. fortuitum* es de 0.125 a 2.0 mcg/ml para ciprofloxacina y para ofloxacina es de 0.3-2.5 mcg/ml.<sup>8,9</sup> La actividad de las quinolonas contra *M. avium* es poca y se ha reportado que la CMI es de más de 10 mcg/ml.<sup>10,11</sup> Dada la lenta duplicación del *M. tb* no hay ventajas en administrar las quinolonas a intervalos más cortos. En cepas drogoresistentes se han observado altas concentraciones mínimas inhibitorias.<sup>11</sup>

### Mecanismo de acción

Se considera que actúan inhibiendo a la DNA girasa, la cual es una enzima bacteriana que se encarga de mantener los procesos que requieren energía para la formación de los giros superhelicóicos del DNA.<sup>1,8,9</sup> El mecanismo de acción contra micobacterias se logró sustituyendo las unidades C7 y N1, dando como resultado mayor actividad gracias a su lipofilicidad y mayor afinidad.<sup>8,12,13</sup>

Las características propias de la ofloxacina la hacen tener una mayor actividad contra *M. tuberculosis*.<sup>3</sup>

### Mecanismo de resistencia

El mecanismo de resistencia de las micobacterias para las quinolonas es dado mediante la mutación del gen que codifica en la subunidad A de la DNA-girasa.<sup>8,14</sup> Una DNA-girasa alterada confiere un aumento en la concentración mínima inhibitoria necesaria para actividad antibacteriana.<sup>12,13</sup>

Al analizar la secuencia de aminoácidos se encontró que el ubicado en la posición 83 es el involucrado en la resistencia al ser sustituido por una alanina.<sup>15</sup> No se ha reportado resistencia cruzada con otros antituberculosos.<sup>3</sup>

### Absorción

Las quinolonas son absorbidas rápidamente en el tracto gastrointestinal en grado variable; el ayuno favorece su absorción, dado que los alimentos, así como los antiácidos que contienen aluminio, magnesio o calcio, disminuyen su absorción.<sup>3,14</sup> La ofloxacina se absorbe más rápido que otras quinolonas; la ciprofloxacina, pefloxacina y enoxacina se absorben en grado intermedio y la norfloxacina es la de menor velocidad de absorción.<sup>14</sup> La concentración sérica máxima se logra entre 0.5 y 2 horas después de la administración oral.<sup>10,16</sup>

### Distribución y eliminación

La distribución de las fluoroquinolonas es adecuada en todos los tejidos, aunque en tejido adiposo es menor, pero en pacientes con meninges inflamadas ésta es aún menor, correspondiendo a sólo 6 a 10% de las concentraciones séricas con ciprofloxacina y 28% con ofloxacina.<sup>14,17</sup> La vida media de las quinolonas con función renal adecuada es de 3 a 5 horas, pero cuando existe insuficiencia renal ésta aumenta.

Se conocen, al menos, cuatro metabolitos de las quinolonas, nombrados M1, M2, M3, M4, de los cuales los metabolitos M3 y M4 tienen una actividad comparable a la de la quinolona norfloxacina.<sup>8</sup>

La eliminación de las quinolonas es por vía renal y/o hepática; la primera es la más importante para la ofloxacina, lomefloxacina, clinoxacina, y la hepática para la pefloxacina, misma que no debe administrarse en pacientes con insuficiencia hepática; la diálisis peritoneal y hemodiálisis no eliminan adecuadamente a las quinolonas.<sup>3,10,11,16</sup>

Tanto la ciprofloxacina como la ofloxacina cruzan la barrera placentaria y se distribuyen en la leche materna.<sup>14</sup>

#### *Efectos adversos*

Las quinolonas son, generalmente, bien toleradas, aunque no es recomendable administrarlas en niños, dado que en modelos animales se han encontrado defectos óseos, siendo el efecto principal en los discos de osificación; esto contraindica absolutamente el uso de las quinolonas en el embarazo y en niños.<sup>10</sup>

Entre los efectos colaterales reportados se encuentran los síntomas gastrointestinales en 3 a 5%, como náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal.

En el sistema nervioso central en 1-4.4% cefalea, mareo, convulsiones, insomnio y letargia.

En la piel se observan en 0.5 a 1.5% erupciones cutáneas, prurito, fotosensibilidad y reacciones de hipersensibilidad.<sup>2,10,16</sup>

También se ha reportado con poca frecuencia una meningitis eosinófila, leucopenia en menos de 1% y elevación de aminotransferasas en 1 a 3%; estos efectos son reversibles al suspender el tratamiento.<sup>2,10,11,17</sup>

#### *Interacciones con otros fármacos*

Las quinolonas interactúan con cationes como el aluminio, magnesio, calcio, helio y zinc por quelación de las fluoroquinolonas, disminuyendo la eficacia antibiótica, por lo que debe evitarse la administración conjunta de estos elementos.<sup>14,18</sup>

La ciprofloxacina interfiere con la eliminación y desmetilación a nivel de citocromo P 450 de la teofilina y cafeína, incrementando las concentraciones séricas de éstas.<sup>2,10,19</sup>

La enoxacina, aunada a los antiinflamatorios no esteroides, puede producir convulsiones e incrementar la vida media de la warfarina al administrarlas juntas. Cuando se administran con antivirales, antiparasitarios y antimicóticos y en algunas ocasiones rifampicina en pacientes con infección por VIH se ha observado que puede desarrollarse resistencia bacteriana con mayor facilidad por inhibición de enzimas citocrómicas, reduciendo el metabolismo de ciertas drogas.<sup>14,19,20</sup> No se ha reportado toxicidad.

#### *Dosis*

La dosis recomendada de la ofloxacina en casos de tuberculosis es de 400 mg dos veces al día, aunque puede ser dosis única de 800 mg; para ciprofloxacina es de 750 mg dos veces al día, pero también puede darse una sola dosis de 1,500 mg.<sup>3</sup>

En algunos estudios la levofloxacina a 100, 200 y 300 mg/kg no mostró mayor utilidad que los anti-tuberculosos de primera línea, como isoniacida y rifampicina, que fue similar al etambutol, pero mayor que pirazinamida.<sup>21</sup>

## RIFAMICINAS

### *Rifabutina*

#### *Química*

Es un derivado espiropiperidil semisintético de la rifamicina S, cuya estructura es (4-deoxo-3,4-(2-espiro-(N-isobutil-4-piperidil)-2,5-dihidro-1H-imidazo)-rifamicin-S), que en los inicios de la década de 1980 se convirtió en una promesa en el tratamiento de las infecciones micobacterianas en humanos.<sup>4,14,22-25</sup>

#### *Espectro*

Este medicamento es de 2 a 20 veces más activo *in vitro* que la rifampicina contra *M. tuberculosis* y tiene una actividad mayor en las micobacterias drogorresistentes, incluyendo cultivos obtenidos de pacientes con SIDA. Es también activo en contra de la mayor parte de las micobacterias, incluyendo *M. leprae* y algunas cepas resistentes a *M. tuberculosis*.

Aunque una hay relación estructural con la rifampicina, la rifabutina es más lipofílica, lo cual ofrece mayores vida media, distribución tisular y penetración intracelular.<sup>4,14,23</sup>

La concentración mínima inhibitoria es de 1 mcg/ml.<sup>22,16</sup>

#### *Mecanismos de acción*

El mecanismo de acción es similar al de la rifampicina a nivel de la RNA-polimerasa.

#### *Mecanismo de resistencia*

La resistencia cruzada de la rifabutina es incompleta contra organismos resistentes a la rifampicina.<sup>14,22</sup>

#### *Absorción, distribución y eliminación*

La rifabutina es bien tolerada por vía oral y se absorbe en forma incompleta por el tracto gastrointestinal; su absorción se altera en presencia de alimentos con una biodisponibilidad del 12 al 20%; se logra una concentración sérica pico de 1 mcg/ml dos a tres horas después de una dosis de 600 mg por vía oral. Su vida media en el plasma es de más de 30 horas y logra su mayor concentración a nivel pulmonar (5 a 10 veces mayor que en el sérico).

Se han considerado el 31-OH rifabutina y el 25-deacetilrifabutina como los dos metabolitos principales. La eliminación por la vía hepática y/o renal con sus dos principales metabolitos 31-hidroxi-rifabutina y 25-deacetilrifabutina.<sup>1,14,16,22,24</sup>

#### *Uso*

La rifabutina se ha usado en esquemas con varios fármacos antituberculosos para el tratamiento de tuberculosis resistente a rifampicina, para prevenir o retrasar la aparición del complejo de *M. avium* y la diseminación de la infección en pacientes con infección por VIH. El CDC recomienda que la profilaxis con rifabutina debe iniciarse en cualquier paciente infectado por el VIH en el que la cantidad de células T CD4 sea menor a 100 por mm<sup>3</sup> y continuar indefinidamente hasta que sea necesario un tratamiento con multidrogas por desarrollo clínico de enfermedad por esta bacteria. Los pacientes que requieren prevención contra *M. avium* y *M. tuberculosis* deben recibir rifabutina e isoniácida simultáneamente.<sup>18,22</sup>

#### *Efectos adversos*

La toxicidad no es mayor que la de la rifampicina y puede administrarse con seguridad en pacientes con alteración hepática causada por rifampicina, dada su menor hepatotoxicidad.

Puede también utilizarse en pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad por la isoniácida, ya que entre las características de la rifabutina se encuentra la de no potenciar el efecto hepatotóxico de este fármaco.<sup>14,23</sup>

#### *Efectos hematológicos*

El efecto adverso más común de la rifabutina es la neutropenia, la cual ocurre en 25% de los pacientes

con infección por el VIH; también es posible observar anemia, trombocitopenia y eosinofilia.<sup>14,23</sup>

#### *Efectos dermatológicos*

El efecto adverso más común es el *rash*, preferentemente en pacientes con el VIH, así como decoloración de la piel a un tono naranja o amarillo, llegando a ocasionar una pseudoictericia, sin afectar la esclerótica, ni mucosas.

#### *Efectos gastrointestinales*

Es posible observar náuseas, vómito en poca frecuencia, casi siempre en pacientes con VIH, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, eructos, anorexia, flatulencia, colitis pseudomembranosa y estomatitis aftosa.

#### *Efectos sobre sistema nervioso central*

Se puede presentar cefalea, fiebre, astenia, insomnio y complejos inespecíficos de dolor; otros no bien establecidos son convulsiones, parestesias, afasia y confusión.

#### *Efectos musculoesqueléticos*

Se han reportado mialgias, artralgias y miositis en 1% de los casos. El riesgo es mayor en aquellos con dosis mayores de 1,050 mg/día. Las artralgias comúnmente afectan a las pequeñas articulaciones en las manos.

#### *Efectos oculares*

Se puede observar uveítis unilateral o bilateral, la cual puede caracterizarse por dolor e hiperemia; la pérdida temporal o permanente de la visión puede ocurrir en quienes reciben de 300 a 900 mg/día en combinación con otros agentes, particularmente claritromicina y fluconazol; cuando esto ocurre debe suspenderse la rifabutina.

#### *Efectos hepáticos*

La elevación en las concentraciones de aminotransferasas se presenta en 9% de los pacientes con VIH, aunque la hepatitis se reporta en 1%.

#### *Otros efectos*

Puede haber coloración naranja-café de la orina,



dolor torácico e, incluso, cambios en el segmento ST de tipo no específico, sin que ambos tengan relación.

#### *Precauciones y contraindicaciones*

Aunque hay cambios en la farmacodinamia en personas mayores de 70 años, no es necesario modificar el manejo con rifabutina en estos pacientes. En los niños pueden presentarse los mismos cambios reportados en los adultos.

La rifampicina está contraindicada en las personas con hipersensibilidad a los derivados de las rifamicinas.

#### *Mutagenicidad y carcinogénesis*

No se ha reportado asociación de la rifabutina con el desarrollo de tumores, hasta el momento.

#### *Embarazo, fertilidad y lactancia*

Aún no hay estudios controlados en los que se encuentren alteraciones producidas por la rifabutina durante el embarazo, pero debe valorarse bien el riesgo-beneficio, dado que en modelos animales se han presentado variantes esqueléticas. Se desconoce si la rifabutina se encuentra aún en la leche materna, pero en caso de ingerir el fármaco se recomienda la suspensión de la lactancia.

#### *Interacción con drogas*

No hay información suficiente para valorar la interacción de otros fármacos con la rifabutina; sin embargo, la inducción de enzimas microsomales hepáticas puede favorecer las mismas interacciones que la rifampicina.<sup>14,16,22</sup>

#### *Dosis y administración*

La rifabutina se administra por vía oral, generalmente sin tomar en cuenta el horario de alimentos, ya que las grasas no alteran su absorción. La dosis para un adulto con tuberculosis es de 150-300 mg/día, con una fase inicial de ocho semanas y después administración intermitente durante 16 semanas, cuando se administra junto con isoniacida. Para profilaxis de *M. avium* e infección severa por VIH es de 300 mg al día una sola dosis; en caso de manifestaciones de intolerancia gastrointestinal, la rifabutina se puede administrar junto con los alimentos en dos

tomas de 150 mg al día; la profilaxis se puede iniciar cuando la cantidad de células T CD4 es menor de 100 por mm<sup>3</sup>. El tiempo de administración de este medicamento como profilaxis es por toda la vida, a menos que la infección por *M. avium* se disemine, en cuyo caso se debe iniciar tratamiento con multidroga.<sup>22,23</sup>

## **RIFAPENTINA**

#### *Química*

La rifapentina es un 3-(4-ciclopentilpiperaciliminometil)-rifamicina SV.

Su actividad *in vitro* se considera superior a la rifampicina contra *M. tuberculosis* y el complejo *M. avium*.<sup>1,14,22</sup>

#### *Absorción, distribución y eliminación*

La rifapentina tiene una vida media de 14 a 24 horas y su absorción aumenta después de los alimentos. Hay pocos datos con respecto a la distribución; sin embargo, se ha reportado que alcanza concentraciones séricas más altas, mayor penetración tisular y mayor vida media que la rifampicina. Se conoce poco acerca de su metabolismo, efectos adversos e interacción con otros fármacos.<sup>1</sup>

La experiencia clínica es limitada en humanos con infecciones causadas por el género *Mycobacterium*.<sup>14,22</sup>

## **MACRÓLIDOS**

#### *Química*

El progreso más importante en el tratamiento antimicobacteriano ha sido con la introducción de los macrólidos. Éstos son un grupo de fármacos aislados originalmente de la especie *Streptomyces* y se relacionan estructuralmente con la eritromicina, como la roxitromicina, claritromicina y azitromicina. Esta última es considerada como azárido.<sup>1,14</sup>

Con respecto a la diferencia de estos fármacos con la eritromicina se encuentra una mayor resistencia a la degradación del fármaco en medio ácido, mayor biodisponibilidad, vida media y menos efectos colaterales gastrointestinales.

La claritromicina es diferente estructuralmente a la eritromicina debido a la sustitución del grupo

hidroxilo C-6 por un grupo metoxi del anillo de lactona; la roxitromicina tiene su diferencia estructural en la posición 9 y en la azitromicina por una sustitución metilada en el anillo del macrólido.<sup>13,25</sup>

#### *Espectro*

Los macrólidos tienen actividad en el género *Mycobacterium*, principalmente sobre el complejo *avium-intracelulare*.<sup>1,25-27</sup>

Aunque la actividad sobre *M. tuberculosis* es poca, se han llegado a utilizar en los pacientes con tuberculosis drogoresistente.

#### *Mecanismo de acción*

El mecanismo de acción de los macrólidos es a través de la inhibición de la síntesis proteica a nivel de la subunidad 50S ribosomal; esta interacción inhibe la síntesis proteica mediante la prevención de las reacciones de transeptidación y translocación.<sup>1,25</sup>

#### *Mecanismo de resistencia*

El mecanismo de resistencia de los macrólidos es dado por la metilación de los ribosomas bacterianos, modificando la síntesis proteica, así como por la degradación por enzimas tales como la esterasa.<sup>8,25,28</sup>

#### *Metabolismo y excreción*

Los macrólidos se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal; la biodisponibilidad es variable de acuerdo con cada macrólido; en el caso de la claritromicina, ésta es alrededor de 50%; para roxitromicina es de 72% y para la azitromicina de 40%.

El metabolismo se lleva a cabo a nivel hepático, lo cual es necesario tomar en consideración al indicar el uso de estos fármacos. La vida media de la claritromicina es de cuatro horas después de una dosis de 250 mg, de la roxitromicina es de 10 horas después de una dosis de 150 mg y de la azitromicina es de 11 a 14 horas después de una dosis de 500 mg.

La vía de eliminación más importante para este grupo de fármacos es la renal, aunque también se excretan por las heces o vía biliar. En pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min o insuficiencia hepática es necesario modificar tanto la dosis como los intervalos de administración.<sup>1,14,26</sup>

#### *Efectos adversos*

Los efectos colaterales reportados, los cuales son semejantes para cada uno de los diferentes macrólidos, incluyen náusea, malestar abdominal, diarrea en alrededor de 3%; también se han reportado manifestaciones dermatológicas, como prurito y urticaria, aunque con poca frecuencia; en ocasiones se pueden presentar vértigo, *tinnitus* e hipoacusia.

La claritromicina y la azitromicina pueden, ocasionalmente, provocar hepatomegalia con alteración en las pruebas de función hepática.<sup>14</sup>

#### *Interacciones con otros fármacos*

Los macrólidos pueden tener interacción con derivados de la teofilina, favoreciendo el incremento en las concentraciones séricas de este grupo. Cuando se utiliza en forma conjunta la zidovudina con la claritromicina, hay cierto grado de interacción; sin embargo, no es necesaria modificación alguna en los fármacos.

#### *Dosis*

Las dosis recomendadas en caso de ser utilizadas para el género *Mycobacterium* son para la roxitromicina de 300 mg/día, para la claritromicina de 500 a 1,000 mg dos veces al día y para la azitromicina 500 mg/día.<sup>29</sup>

#### *Contraindicaciones*

No se ha demostrado la seguridad de la claritromicina y de la azitromicina en menores de 12 años, por lo que debe valorarse su uso en este grupo de pacientes.

## **BETALACTÁMICOS**

Los betalactámicos/inhibidores de betalactamasa fueron sintetizados desde 1965 y se ha observado actividad *in vitro* contra las micobacterias de crecimiento lento y rápido, incluyendo al *Mycobacterium tuberculosis*, principalmente con el uso de la amoxicilina más clavulanato y otros betalactámicos con inhibidor de la betalactamasa, aunque la experiencia clínica con estos fármacos es limitada, dado que sólo existen reportes anecdóticos y relacionados con otros fármacos antituberculosos.

Se considera que la concentración mínima inhibitoria de la amoxicilina/clavulanato es de 4 a 8 mg/l, por lo que es necesario realizar estudios clínicos con este grupo de medicamentos en pacientes con tuberculosis, para poder utilizarlos con más frecuencia en los casos de tuberculosis con multidrogorresistencia.<sup>14,30</sup>

## REFERENCIAS

- Cynamon MH, Klemens SP. New antimycobacterial agents. *Clin Chest Med* 1989;10;3:355-364.
- Hendershot EF. Fluoroquinolones. *Infectious disease clinics of North America*, 1995;9;3:715-730.
- O'Brien JO, Richard. The treatment of tuberculosis. *Tuberculosis. Lung biology in health and disease*. De Reichman LB, Hershfield ES, Marcel Dekker Inc. 1993;66:207-240.
- LaBombardi VJ, Cataldo-Caputza L. Ciprofloxacin susceptibility testing by MIC and disk elution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 1993;37;7:1556-1557.
- Yeu WW, Piddock LJ, Li NS, Lyon D, Chan CY, Cheng AF. *In vitro* activity of quinolone and macrolides against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 1994;34(3):343-351.
- Yew WW, Au KF, Lee J, Chau CH. Levofloxacin in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tub Lung Dis* 1997;1;1:89.
- Casal M, Gutiérrez J, Ruiz P, Moreno G. Preliminary study of the *In vitro* activity of rifloxacina against mycobacteria. *Chemotherapy* 1995; 41(3):204-207.
- Muszynski MJ, Christenson JC, Scribner RK. DNA-gyrase inhibitors: nalidixic acid, quinolones, and novobiocin. *Antimicrobial therapy in infants and children*. Karen G, Prober CG, Gold R, De Marcel Dekker Inc, 1988:433-455.
- Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335:19;1445-1453.
- Byungse S, Bennett L. Quinolonas. Tratamiento antimicrobiano II. *Clin Med Nort Am* 1995 4:845-863.
- Peloquin CA. Farmacología de los antitubercos. *Clin Med Nort Am Tuberculosis* 1993;6:1321-1329.
- Renau TE, Sánchez JP, Gage JW, Dever JA, Shapiro MA, Gracheck SJ, Domagala JM. Structure-activity relationships of the quinolone antibacterials against mycobacteria: Effect of structural changes at N-1 and C-7. *J Med Chem* 1996;39(3): 729-735.
- Jacobs MR. Activity of quinolones against mycobacteria. *Drugs* 1995;49(suppl)2:67-75.
- Cynamon MH, Sally PK. Chemotherapeutic agents for mycobacterial infections. Tuberculosis. Current concepts and treatment. *Friedman Lloyd N* 1994;CRC press 237-257.
- Guillemin Y, Cambau E, Jarlier V. Sequences of conserved region in the A subunit of DNA gyrase from nine species of the genus *Mycobacterium*: phylogenetic analysis and implication for intrinsic susceptibility to quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(9):2145-2149.
- Mandel GL, Petri WA Jr. Chemotherapy in microbial diseases. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman GA. *The pharmacological basis of therapeutics*, 9th ed., Mc Graw Hill, 1996:1132-1136.
- Allard S, Kinzig M, Boivin G, Sörgel F, LaBel M. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:368-373.
- Labsack ME, Nix D, Ryerson B, Toothaker RD, Wetage L, Norman AM, Shentag JJ, Sedman AJ. Effect of gastric acidity on enoxacin absorption. *Clin Pharmacol Ther*; 1992;52:252-256.
- Grange JM, Winstanley PA, Davies PD. Clinically significant drug interactions with antituberculosis agents. *Drugs Saf* 1994; 11(4):242-251.
- Humbert G, Brumpt Y, Montay G, Le Lioux A, Frydman A, Borsa-Lebas F, Moore N. Influence of rifampin on the pharmacokinetics of pefloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:682-687.
- Kelmens SP, Sharpe CA, Rogge MC, Cynamon MH. Activity of levofloxacin in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(7):1476-1479.
- American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service Hamilton-Illinois: Hamilton Press, 1995: 376-380.
- McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, Mabuza B, Bredell M, Felten MK, Fourie PB. Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1462-1467.
- Narang PK, Lewis RC, Bianchine JR. Rifabutin absorption in humans: relative bioavailability and food effect. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52;4:335-341.
- Griffith DE, Wallace Jr RJ. New developments in the treatment of nontuberculous *Mycobacterial* (NTM) disease. *Seminars Respir Infect* 1996;11;4:301-310.
- Zuckerman JM, Kaye KM. The newer macrolides. *Infectious Disease Clinics of North America* 1995;9(3):731-745.
- Onyeji CO, Nightingale CH, Tessier PR, Nicolau DP, Bow LM. Activities of clarithromycin, azitromycin, and ofloxacin in combination with liposomal or unencapsulated granulocyte-macrophage colony-stimulating factor against intramacrophage *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare*. *J Infect Dis* 1995;172:810-816.
- Neu Harold C. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992; 257(21):1064-1073.
- Mandel GL, Petri WA Jr. Chemotherapy in microbial diseases. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman GA. *The pharmacological basis of therapeutics*, 9th ed., Mc Graw Hill, 1996:1225-1246.
- Yew WW, Wong CF, Lee J, Wong PC, Chau CH. Do  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations have a place in the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis? *Tubercle and Lung Disease* 1995;76:90-92.

# Índices de la contaminación atmosférica

BONFIGLIO MUÑOZ BOJALIL\*

## RESUMEN

La medición de la concentración de los contaminantes atmosféricos ha sido una preocupación constante, por lo que se han desarrollado diversos índices para medirla y expresarla, siguiendo de cerca, aunque con variaciones, las propuestas de la Environmental Protection Agency (EPA), de Estados Unidos; no obstante, se tiende a tener un solo criterio para informar al público de la presencia de concentraciones altas de los contaminantes, en especial la del ozono, y declarar fases de contingencia ambiental. Si bien se han propuesto varios índices para expresar la calidad del aire (ORAQI, MAQI, MURC, etc.), en la actualidad éstos siguen de cerca lo propuesto para construir el Pollutant Standards Index (PSI). En México, se han propuesto dos índices, el IMEXCA y el actual IMECA. En la zona metropolitana de la Ciudad de México, la vigilancia de la calidad del aire y la declaración de las fases de contingencia ambientales están a cargo de la Comisión Metropolitana para la Prevención y el Control de la Contaminación Ambiental en el Valle de México, que trabaja de modo conjunto con el Instituto Nacional de Ecología de la Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales y Pesca. Las concentraciones de los contaminantes regulados se acercan bastante a las propuestas por la EPA. En la actualidad, la Procuraduría Federal de Protección al Ambiente se encarga de vigilar el cumplimiento de las Normas Oficiales Mexicanas para los contaminantes.

**Palabras clave:** contaminación atmosférica, índices de contaminación.

## INTRODUCCIÓN

En los conceptos de indicador e índice, el objetivo es señalar, marcar hacia, indicar algo.

Un indicador señala, por ejemplo, alguna dirección; así, las señales de tránsito vehicular indican el sentido del flujo de los automóviles. En ocasiones, los indicadores no precisan un hecho, como puede ser la presencia de nubes, como indicador de posible lluvia. Así, los indicadores son abundantes y de muy variada aplicación. Un índice es la suma de dos o más indi-

\* Área de Ciencias Básicas. Departamento de Atención a la Salud. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

## SUMMARY

The measurement of the levels of environmental pollutants has been a constant concern; therefore, several indexes to measure and express them have been developed, following tightly, but with some variations, the proposals of the Environmental Protection Agency (EPA), of United States; but it has been intended to determine only one criterion to inform to the public about the presence of high levels of pollutants, specially of ozone, and to establish air pollution phases. If some indexes have been proposed to express the quality of the air (ORAQI, MAQI, MURC, etc.), actually they are very similar to the Pollutant Standards Index (PSI). In Mexico, two indexes have been proposed, the IMEXCA and the actual IMECA. In the Metropolitan Area of Mexico City, the vigilance of the air quality and the declaration of environmental contingency phases are made by the Comisión Metropolitana para la Prevención y el Control de la Combinación Ambiental en el Valle de México, that works along with the Instituto Nacional de Ecología of the Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales y Pesca. The levels of pollutants regulated are very similar to that proposed by the EPA. Actually, the Procuraduría Federal de Protección al Ambiente is the organism that regulates the observance of the Mexican Official Rules for Pollutants.

**Key words:** air pollution, pollutant index.

cadores y, aunque es posible que un indicador sea un índice, lo usual es que se haga referencia a dos o más indicadores.

## CONTAMINANTE

En la época actual es difícil encontrar un sitio "limpio", exento de todo tipo de contaminación. Es probable que un ejemplo cercano a sitio limpio lo sean los nichos ecológicos, en los cuales se pretende aprovechar todo, incluidos los residuos, sin dejar huellas que puedan alterar al medio. Sin embargo, la presencia del ser humano en cualquier sitio del globo terráqueo, ha propiciado la presencia, en algunos

casos el aumento, de la contaminación del medio ambiente. Está bien aceptado que un contaminante es una sustancia que no existe en un medio, o cuya concentración es mínima y no perjudicial, pero que por diversas circunstancias su presencia puede aumentar y convertirse en una sustancia que produce alteración de las condiciones del medio en el que se encuentra.<sup>1</sup>

Este tipo de sustancias perjudiciales puede presentarse en el aire, el agua y el suelo, así como en los alimentos. En caso de que se encuentre en el aire, eventualmente se convertirá en lluvia y caerá al suelo, contaminando el sitio en el que se depositó, así como los mantos acuáticos superficiales y profundos. Del suelo o del agua los contaminantes pueden pasar a las plantas que crezcan en esos medios; las plantas podrán ser ingeridas por diversos animales intermedios de la cadena alimenticia y así podrán llegar al ser humano.

### CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

La contaminación en la que se enfocará este trabajo será la del aire, la contenida en el aire atmosférico que sustenta la vida en el planeta. De modo indistinto, se le denominará contaminación del aire o contaminación atmosférica.

En la vida real abundan los ejemplos de la percepción que tenemos sobre la contaminación atmosférica. Basta alejarse de los centros urbanos (entre más grandes es más notorio el hecho), para percibir que el aire está más transparente. Si bien las zonas rurales tienen un aire más limpio que las zonas urbanas, presentan otros tipos de contaminación, pues no están exentos de la presencia de sustancias perjudiciales bajo diferentes modalidades.

Si bien percibimos que la atmósfera está contaminada, no basta el expresarla como mucho, poco o nada, aunque no deja de ser una buena aproximación subjetiva del hecho. En sí, es esta percepción la que hace que el ser humano prefiera alguna región a otra, aunque las bases para tales determinaciones no sean las más correctas, pues requerirían del conocimiento de varios tipos de problemas, como los sociales, contaminación del suelo y de los alimentos, entre otros. Tampoco es infrecuente el hecho de percibir

que existe más contaminación en las áreas fabriles y sus cercanías.

### TIPOS DE ATMÓSFERAS CONTAMINADAS

La contaminación atmosférica que llamó primero la atención de modo importante, fue la provocada por las actividades fabriles localizadas en Europa (Mosa, en Bélgica y Londres, en Inglaterra) y en los Estados Unidos (Donnora, Pennsylvania), aunque pocos años después la atención se centró en la atmósfera de la ciudad de Los Ángeles, California, llegando a la conclusión de que podrían existir dos grandes tipos de atmósferas contaminadas: las ácidas (reductoras) y las oxidantes, provocadas por la presencia de diferentes contaminantes aéreos; las atmósferas ácidas las origina la presencia de óxidos de azufre y nitrógeno, mientras que las reductoras las produce el ozono;<sup>2</sup> lo usual es que se agreguen partículas suspendidas, que contribuyen a darle un aspecto sucio al aire, o que éste presente una especie de nata, conocida como smog o nieblox, más perceptible desde una distancia o sobre tal nata, que es lo usual de observar en la zona metropolitana de la Ciudad de México. Según el día, la hora y época del año, la suciedad o el nieblox será poco o más evidente; de hecho, se presenta una situación muy peculiar, ya que cuando una persona se encuentra dentro de la zona afectada por el nieblox, tiene la impresión de que la contaminación la rodea y no existe en el sitio donde se encuentra, pero, al salir totalmente de la zona afectada, se observa claramente que toda la zona está cubierta por la nata tóxica.

En los casos en los que se carece de información para definir la cantidad de contaminantes vertidos a la atmósfera, se ha estimado la carga al precisar los insumos, los procesos y los productos finales de las industrias, labor que ha sido desarrollada por diversos especialistas en ingeniería y química; esta situación se restringe a lo que acontece en las industrias con chimeneas, denominadas fuentes fijas de contaminación; con el tiempo, se agregó la estimación de los contaminantes vertidos por los escapes de los vehículos motorizados, denominados fuentes móviles de contaminación.<sup>3</sup>

Sin embargo, surgió la gran necesidad de cuanti-

ficar a los diversos contaminantes vertidos a la atmósfera, aunque la pregunta necesaria era ¿cuáles contaminantes atmosféricos habría que cuantificar?

De acuerdo con las estimaciones que se habían realizado previamente y con los episodios ocurridos en Bélgica, en Londres y en Donnora, se tenía una idea de cuáles podrían ser los principales contaminantes vertidos a la atmósfera, en especial por las chimeneas de las industrias, por lo que se empezaron a cuantificar los óxidos de azufre y de nitrógeno, el monóxido de carbono, las partículas suspendidas totales, los hidrocarburos y los oxidantes, así como un índice de niebla.<sup>4</sup>

La tecnología ha jugado un papel muy importante para el desarrollo de la cuantificación de los contaminantes, y se ha ido mejorando paulatinamente. En un principio se utilizaban cuantificadores manuales y se fueron cambiando por medidores cada vez más automatizados y complejos. Esta situación ha permitido la comunicación de las concentraciones de los contaminantes de modo más oportuno.

#### LA NECESIDAD DE CONTROLAR LAS CONCENTRACIONES DE CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS

Una vez que se definieron algunos de los contaminantes a cuantificar en la atmósfera, surgió por necesidad la pregunta: ¿qué hacer para que no se presenten las situaciones del pasado y que causaron estragos en el ambiente y en la salud? Había que controlar la emisión de contaminantes, por medio de legislaciones apropiadas. De aquí surgieron, en Estados Unidos, los Estándares Nacionales de la Calidad del Aire Ambiente (National Ambient Air Quality Standards, NAAQS) que regulaban —con normas apropiadas— los niveles de CO, SO<sub>2</sub>, PST y Ox y los Criterios Federales de Episodios y Urgencias Ambientales que norman CO, SO<sub>2</sub>, PST, el producto SO<sub>2</sub> x PST, NO<sub>2</sub> y Ox.<sup>5</sup>

#### ALGUNOS ÍNDICES PARA EXPRESAR LA CONCENTRACIÓN DE LOS CONTAMINANTES AÉREOS

Cuando se inició el esfuerzo para cuantificar a los

contaminantes atmosféricos, se observó que las concentraciones de los contaminantes eran diversas, y que dependían en gran medida de las estaciones fijas y móviles que estuvieran en el lugar de estudio. Esto es, los contaminantes y su resultado final, la contaminación, dependen de varios factores, como son la cantidad y tipo de las fuentes emisoras, la localización geográfica del sitio en estudio, la densidad humana, los asentamientos humanos y fabriles, etc. Por tanto, se empezaron a proponer indicadores e índices que relacionaran las concentraciones de los contaminantes y la contaminación que se percibía.

En Estados Unidos se han propuesto diversos índices, incentivados por la Agencia de Protección al Ambiente (Environmental Protection Agency, EPA).

El PINDEX (Pollutant Index) fue propuesto como la adición de las concentraciones de partículas (PM), óxidos de azufre (SO<sub>x</sub>), óxidos de nitrógeno (NO<sub>x</sub>), monóxido de carbono (CO), hidrocarburos (HC), oxidantes fotoquímicos (Ox) y un factor sinérgico de óxidos de azufre y partículas (Syn); la concentración de cada uno de los contaminantes se dividía entre los denominados factores de ponderación; por ejemplo, para las PM, se utilizaba como divisor o factor de ponderación, la norma de visibilidad de tres millas durante una hora, convirtiendo a concentración de masa; también se obtenía un factor de creación de oxidantes.<sup>6</sup> En sí, la ecuación tenía cierta dificultad en su planteamiento y de manejo.

El ORAQI (Oak Ridge Air Quality Index) utiliza las concentraciones atmosféricas de partículas suspendidas totales (PST), Ox, SO<sub>x</sub>, NO<sub>2</sub> y CO en una ecuación sumatoria de los índices de cada contaminante exponencial.<sup>7</sup>

La corporación Mitre propuso el MAQI (Mitre Air Quality Index), que utiliza la raíz de la sumatoria del índice para cada contaminante al cuadrado y que se considera como un índice de tendencias a largo plazo, que tiene la misma proyección que el EVI (Extreme Value Index), sólo que el EVI utiliza concentraciones máximas de los contaminantes PM, SO<sub>2</sub>, Ox y CO.<sup>8</sup>

Otro índice es el MURC, que mide los contaminantes respirables indeseables,<sup>9</sup> el coeficiente de niebla es el único contaminante y se usó en Detroit, Mi.

Existen otros índices más, como el STARAQs o el

índice de contaminación del aire de Ontario,<sup>10</sup> que sería prolijo enumerar.

**LOS ESTÁNDARES NACIONALES DE LA CALIDAD DEL AIRE AMBIENTE (NATIONAL AMBIENT AIR QUALITY STANDARDS, NAAQS), LOS CRITERIOS FEDERALES DE EPISODIOS Y URGENCIAS AMBIENTALES (CONTINGENCIAS AMBIENTALES) Y EL ÍNDICE PSI**

Los índices antes mencionados se propusieron para tratar de evaluar los efectos de los contaminantes, tomando como base las normas de calidad del aire propuestas para los Estándares Nacionales de Calidad del Aire Ambiente (National Ambient Air Quality Standards, NAAQS), o para los Criterios Federales de Episodios y Urgencias Ambientales. Sin embargo, lo que se tenía que resolver era el modo de informar a la comunidad el estado que tenía la contaminación, en diversos sitios de una ciudad, en varias ciudades o en varios estados, lo cual resultaba bastante confuso para el público ajeno a la elaboración de los índices.

En una revisión acerca de los índices utilizados en 81 ciudades de Estados Unidos y en ocho de Canadá, elegidas de un número mucho mayor, pero que no satisfacían los criterios empleados,<sup>5</sup> se empezó por definir al "índice de contaminación aérea", como un esquema que transforma los valores de cada parámetro relacionado con la contaminación del aire (por ejemplo, concentración de monóxido de carbono o visibilidad), en un solo número o en un juego de números. Después, para facilitar la comparación de los diferentes índices utilizados, se generó un sistema para clasificarlos con base en cuatro criterios: número de variables incluidas en el índice, método para calcularlo, modo de cálculo y categorías descriptivas informadas en el índice. El número de variables podrían ser los NAAQS, visibilidad, dispersión de partículas y alguna otra medición de contaminación aérea. El método podría ser de cuatro grandes tipos: función no lineal (exponencial), función lineal segmentada, función lineal y concentraciones en notación científica más categoría descriptiva. El modo podía ser individual, máximo o combinado. Las categorías descriptivas resultan de la división del rango

de un índice; son palabras que describen cualitativamente la calidad del aire y podrían ser tres: estándar (cuando se basó en los NAAQS primarios con valor de índice de 100 ó menores con los NAAQS secundarios); estándar, criterios de episodios y urgencias ambientales (es una extensión del estándar para colocar puntos por arriba de un índice de 100), y arbitrario.

Por ejemplo, el índice ORAQI mencionado antes se pudo clasificar como un índice 5A3A, el número 5 quiere decir que incluye cinco contaminantes, el A3 significa que el método de cálculo es no lineal y el modo combina varias variables para dar un solo número, y la última A significa que se basó en los NAAQS.

Este estudio motivó la propuesta de un Índice de los Contaminantes Estandarizados (Pollutant Standards Index, PSI),<sup>11,12</sup> que se basa en los criterios del NAAQS y en los Criterios Federales de Episodios y Urgencias Ambientales; es un índice de tipo "máximo", que informa solamente el valor numérico más alto de todos los valores de subíndice para cada contaminante. Hay cuatro palabras descriptoras que se informan con los valores del índice. Los criterios utilizados en la construcción del PSI fueron:

1. Que sea fácilmente accesible al público. El PSI transforma las unidades científicas de concentración a un número adimensional que el público puede entender con facilidad; los valores del índice se relacionan fácilmente con los criterios de estándares y episodios para cada valor del contaminante.
2. No tiene inconsistencias con los niveles percibidos de contaminación del aire. Las inconsistencias se originan solamente con los índices combinados o con los agregados. Este problema se supera, ya que el PSI calcula los valores del índice por separado para cada contaminante.
3. Tiene significancia espacial. La significancia espacial del PSI (o de cualquier índice) depende de cómo se seleccionan o manejan los datos antes de usarse para computar el índice. Por ejemplo, puede usarse la concentración promedio de un contaminante medido en varias estaciones de monitoreo, o bien, se puede elegir la concentración más alta del contaminante medida en alguna

de varias estaciones de una ciudad para calcularlo. Se recomienda usar este último método para evitar disfrazar las concentraciones altas de contaminantes que resultan de los procesos de promediación.

4. Incluye los principales contaminantes actuales del aire, con capacidad de incluir contaminantes futuros. El PSI se puede calcular para todos los contaminantes regulados por los Estándares Nacionales de Calidad del Aire Ambiente (NAAQS) y Criterios de Episodios. Para incluir nuevos contaminantes en la estructura del PSI, lo único que se necesita es trabajar una nueva curva basada en los NAAQS y los Criterios de Episodio para el nuevo contaminante.
5. Se calcula de una manera sencilla usando supuestos razonables. Toda vez que se grafica la curva PSI, se pueden obtener los valores PSI para cualquier concentración de contaminante interpolando en la curva apropiada. Estos valores se basan en una interpolación entre los puntos de quiebre de la curva, definidos para cada contaminante por los valores originales NAAQS y Criterios de Episodios (cuadro 1).
6. Se apoya en bases científicas razonables. El PSI convierte los valores de la concentración de contaminantes Estándares y Criterios de Episodios en un número adimensional, usando el método de cálculo de interpolación lineal simple; su base es tan sólida como las bases científicas sobre las que se establecieron los Estándares y Criterios de Episodios.
7. Está relacionado con los estándares de calidad del aire ambiente y sus metas. Para cada contaminante, un valor del índice de  $\psi = 100$  es equivalente al NAAQS original. En aquellos casos en que exista un NAAQS secundario,  $\psi = 50$  (cuadro 1); el 50 identifica al 50% del estándar original primario.
8. Está relacionado con criterios de episodios y urgencias ambientales. Para cada contaminante, el PSI lo relaciona con los criterios de episodios y urgencias ambientales de la siguiente manera: Alerta, 200; Precaución, 300; Urgencia, 400; Riesgo Sustancial, 500.
9. Muestra la variación día a día. Debido a que el

PSI se calcula para cada contaminante por separado y se informa el valor máximo, las variaciones diarias se presentarán tanto en el PSI como en el contaminante del que se informa. Cuando se informa la concentración máxima de un cierto contaminante (o la razón de la concentración del contaminante al NAAQS), se dan las variaciones del contaminante, aunque no se da la gran variación numérica necesaria para que el valor del índice sea claramente entendido por el público, ya que el número aparece como fraccionario.

10. Puede predecir el día siguiente (optativo). A pesar de que puede ser difícil predecir el índice con 24 horas de anticipación, sin tener datos meteorológicos extensos, es posible pronosticar un índice cualitativo usando el Programa Nacional de los Servicios Meteorológicos de Predicción Climatológica y de Contaminación del Aire. Esos datos permiten predecir valores del índice con 18 horas anticipadas por medio del uso de las siguientes palabras descriptoras: "permanece sin cambios", "disminuye" o "aumenta". Estos descriptores sólo son cualitativos, y, como tales, sólo indican la tendencia esperada del valor del índice durante el periodo pronosticado.

Además, el PSI tiene la siguiente estructura básica:

*Número de contaminantes.* El PSI incorpora sólo aquellos contaminantes para los cuales existen NAAQS y criterios de episodios uniformes: monóxido de carbono, bióxido de azufre, materia particulada suspendida, óxido de nitrógeno y oxidantes fotoquímicos. Debido a su estructura, cualquier contaminante futuro adicional NAAQS puede ser acomodado por el PSI sin que se modifique su estructura básica.

*Método de cálculo.* Se usa una función lineal con coeficientes no constantes. Los puntos de quiebre del PSI (cuadro 1) están basados en los NAAQS y Criterios de Episodios Federales. La gráfica de cada juego de valores da una función PSI para cada uno de los cinco contaminantes. En caso de que en el futuro se adopten nuevos NAAQS, se puede trazar con facilidad una nueva función PSI.



Cuadro 1. Puntos de quiebre para el PSI. Contaminante, unidades de medición y tiempo de promediación<sup>11</sup>

	CO ppm	SO <sub>2</sub> ppm	PST µg/m <sup>3</sup>	SO <sub>2</sub> x PST (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>2</sup>	NO <sub>2</sub> ppm	Ox ppm
Tiempos de promediación (horas)	8	24		1	1	0.04
50% del NAAQS primario	50	4.5	0.07	150 a	b	0.08
NAAQS primario	100	9	0.14	260	b	0.10
Alerta	200	15	0.3	375	65,000	0.6
Precaución	300	30	0.6	625	261,000	1.2
Urgencia	400	40	0.8	875	393,000	1.6
Riesgo sustancial	500	50	1.0	1,000	490,000	2.0

a = NAAQS secundario.  
 b = No hay NAAQS1. No se informa PSI por debajo del nivel de alerta.  
 ppm = partes por millón.

*Modo de cálculo.* Debido a que el PSI está basado en los NAAQS y Criterios de Episodios, que no incluyen estándares para la combinación de contaminantes (excepto el producto SO<sub>2</sub> x PST), el índice puede tener un modo individual o máximo. Al usar el modo máximo, sólo se informa el subíndice de un contaminante. Usando el modo individual, sólo se informan los subíndices para cada uno de los contaminantes que igualen o excedan los NAAQS primarios.

*Palabras descriptoras para la calidad del aire.* Se usan cuatro palabras, basadas en los NAAQS y Criterios Federales de Episodios, para describir los niveles de contaminación y los posibles efectos en la salud: Bueno: 0-50; Satisfactorio: 51-100; Insalubre: 101-199; Riesgoso: 200-500. Este último describe los niveles de contaminación del aire del nivel de alerta ambiental hacia arriba, para evitar confusiones con los niveles de contaminación que sobrepasen este nivel, aunque no se haya implantado una alerta.

El PSI tiene varias bondades, ya que, entre otras, conjuga los criterios para las llamadas contingencias ambientales –mencionadas en el texto como Criterios Federales de Episodios y Urgencias Ambientales– con los posibles efectos en la salud del ser humano. La concentración de los contaminantes aéreos puede expresarse, como se aprecia en el cuadro 1, en mg/m<sup>3</sup> o en partes por millón (ppm), existiendo factores de interconversión.

Con el paso del tiempo, los NAAQS han cambiado

muy poco y se mantiene la estructura del PSI. Los estándares de la EPA son diferentes a los propuestos por la Organización Mundial de la Salud, así como los que se utilizan en Europa.

En la actualidad cada vez se diferencia más la contaminación que existe dentro de los edificios y casas habitación, conocida como contaminación intramuros o por biomasa,<sup>13</sup> de la contaminación fuera de las construcciones o ambiental.

Una de las primeras críticas acerca de las repercusiones de las concentraciones de los contaminantes en la salud la realizó Ferris,<sup>14</sup> planteando varias preguntas, como ¿qué es efecto en la salud? ¿qué es efecto adverso en la salud?

#### EL ÍNDICE PARA MEDIR LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA (IMECA) EN LA ZONA METROPOLITANA DE LA CIUDAD DE MÉXICO (ZMCM)

En la ZMCM se han realizado varios esfuerzos para medir la concentración de los contaminantes aéreos. Sin embargo, los hallazgos han tenido poca difusión en la República Mexicana. Para las propuestas de los índices de calidad del aire, en México se han seguido las ideas planteadas en el PSI, con algunas variaciones.

En 1972 surgió la Subsecretaría de Mejoramiento del Ambiente (SMA), de la entonces Secretaría de Salubridad y Asistencia, que inició los trabajos tendientes a normar los contaminantes atmosféricos y

propuso lo que se denominó el Índice Mexicano de la Calidad del Aire (IMEXCA), que se basó en lo propuesto por el PSI, sumando los diversos contaminantes en una ecuación que no era fácil de desarrollar.

Para 1982, surgió la Secretaría de Desarrollo Urbano y Ecología (que se identificó por las siglas SEDUE), originándose el Instituto Nacional de Ecología (INE) en su interior. De estas instancias gubernamentales surgió el Índice Metropolitano de la Calidad del Aire (IMECA), que tenía una gran semejanza con el PSI, aunque las concentraciones de los contaminantes no eran exactamente iguales, y se empezó a seguir el criterio de expresar un solo contaminante como guía o centinela, destacando el ozono, ya que las concentraciones de este contaminante eran muy altas.

En el INE-SEDUE se dio prioridad a las condiciones ambientales, relegándose los estudios sobre la salud humana durante un buen tiempo. Sin embargo, se hicieron algunos ajustes en las concentraciones de contaminantes y surgió la necesidad de tener una instancia gubernamental diferente para vigilar el cumplimiento de las normas mexicanas (NOM) para la calidad del aire, creándose así la Procuraduría Federal de Protección al Ambiente (PROFEPA), dentro de la Secretaría de Desarrollo Social (SEDESOL).

La SMA instaló una red para la cuantificación de contaminantes atmosféricos, constituida por 16 casetas o monitores automáticos y las consecutivas estaciones con procesos manuales. A la primera se le denominó Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA), y a la segunda se le conoció como Red Manual, nombres que persisten hasta el momento actual.

La SEDUE reemplazó los medidores por equipo más moderno y eficaz, ampliando la red y mejorándola, quedando bajo la administración del INE. Poco después, ambas redes, la manual y la automática, quedaron bajo la administración de la Comisión Metropolitana para la Prevención y Control de la Contaminación Ambiental (CMPICA), que al principio dependía del Departamento del Distrito Federal. En la actualidad, la RAMA tiene más de 32 estaciones, distribuidas a lo largo y ancho de la ZMCM.

Cada uno de los contaminantes regulados tiene

una Norma Oficial Mexicana (NOM), que se ha dado a conocer en el *Diario Oficial de la Federación*. Para cada uno de los contaminantes se propone una NOM, por parte del INE, que es conocida por una serie de expertos que opinan al respecto. Se toman en cuenta las opiniones, incluyendo las de la Secretaría de Salud, y se envía de regreso al INE, que se encarga de dar la publicación definitiva.

Los contaminantes regulados (que tienen una NOM específica), concentraciones y tiempos de medición se muestran en el cuadro 2.

La CMPICA tiene una serie de expertos en la operación y mantenimiento de los medidores de contaminantes, pues se siguen una serie de lineamientos específicos para calibrarlos; incluso tienen auditorías internas y externas para verificar el funcionamiento del equipo. De cada uno de los aparatos de medición automática continua, se envían datos por vía telefónica preferencial codificada a un centro de acopio de información; de aquí se envía al Sistema de Información del Medio Ambiente (SIMA), que difunde la información a diversos lugares considerados como prioritarios, ya sea cada una, ocho o 24 horas, por lo general utilizando medios electrónicos de comunicación masiva.

Los aparatos para cuantificar los contaminantes tienen tres grandes propósitos: medir las concentraciones de contaminantes de una fuente específica, evaluar la calidad del aire y apoyar diferentes investigaciones sobre los efectos de los contaminantes en la salud. Los dos primeros propósitos se han cumplido, en especial el referente a la calidad del aire, ya que se da a conocer el IMECA más alto obtenido en cualesquiera de los medidores instalados en la ZMCM, enfocando las concentraciones de ozono.

Cuadro 2. Contaminantes normados, concentración y periodo de información

Contaminante	Valor normado	Periodo
Ozono	0.110 ppm	1 hora
Bióxido de azufre	0.130 ppm	24 horas
Bióxido de nitrógeno	0.210 ppm	1 hora
Monóxido de carbono	11 ppm	8 horas
PST	260 µg/m³	24 horas
PM10	150 µg/m³	24 horas
Plomo	1.5 µg/m³	3 meses

Los medidores de contaminantes atmosféricos, también denominados monitores, pueden medir un solo contaminante o varios. Lo usual es que, en la ZMCM, existan los dos tipos.

Se miden los cinco contaminantes atmosféricos centinela ( $O_3$ , NO,  $NO_2$ ,  $SO_2$  y CO), junto con algunas condiciones ambientales y meteorológicas (humedad relativa, temperatura y velocidad y dirección del viento) en las llamadas estaciones de monitoreo (aunque se les denomina indistintamente casetas).

Las principales estaciones de monitoreo atmosférico, o estaciones centinela, se encuentran en cinco puntos clave de la ZMCM; dos en el norte (Xalostoc y Tlalnepantla), una en el centro (Merced), y dos en el sur (Pedregal y Cerro de la Estrella). Cada una de las estaciones principales tiene una estación alterna, que funciona cuando, por algún motivo, la principal deja de funcionar, ya sea por falta de corriente eléctrica, por mantenimiento, por calibración, etc.

En los últimos dos años también se ha dado a conocer, de modo horario, la concentración de las partículas menores de diez micras (PM10).

Se obtienen cada hora, durante las 24 horas, el  $O_3$ , las PM10, la temperatura, la humedad relativa, así como la velocidad y la dirección del viento. En otras casetas sólo se miden alguno o algunos de los contaminantes y en la red manual se miden las partículas suspendidas totales y otras más, como aldehídos y metales pesados.

Además de existir medidores de los contaminantes atmosféricos en la ZMCM, se han instalado en diferentes sitios de la República Mexicana como Guadalajara, Monterrey, Morelia y Tlaxcala, entre otros.

Se puede decir, de manera general, que la cuantificación de contaminantes atmosféricos ha sido útil para definir la calidad del aire de la ZMCM; sin embargo, los estudios orientados a la observación de los efectos en la salud son escasos. Además, la observancia de las normas ha dejado mucho que desear, por diversos motivos. Quizá con la PROFEPA y la actual Secretaría del Medio Ambiente, Recursos Naturales y Pesca (SEMARNAP), la problemática tome giros de solución.

En México se han seguido de cerca las propuestas

de la EPA; sin embargo, existen pocos estudios sobre las consecuencias de las concentraciones de contaminantes en la salud, por lo que los posibles efectos se apoyan principalmente en la literatura proveniente de otras partes del mundo, en especial de lo que se propone y corrige en Estados Unidos. Incluso, se tiene un nuevo punto de quiebre para la ZMCM, con nulas bases experimentales o de observación directa en la población blanco, como se muestra en el cuadro 3.

Como se puede apreciar en el cuadro 3, las consideraciones son más bien de tipo cualitativo. Tiene la gran cualidad de relacionar, de manera bastante clara, los valores del IMECA con los posibles efectos en la salud y con las medidas preventivas para la población.

La CMPICA<sup>15</sup> declara la fase I de contingencia por altos niveles de contaminación atmosférica cuando se presentan:

- Valores superiores a 250 puntos IMECA en cualquiera de las estaciones de la RAMA.
- Niveles generalizados de ozono superiores a 100 IMECA en todas las zonas, o, cuando menos, en tres de las estaciones centinela.
- Condiciones adversas para la dispersión de contaminantes.

La fase II se declara cuando la contaminación fluctúa alrededor de los 350 puntos del IMECA. En esta fase se encuentra el programa "Hoy no circula", entre otras medidas.

La fase III se declara cuando los índices de contaminación fluctúan alrededor de 450 puntos IMECA.

En cada una de las fases, se implementan medidas restrictivas para disminuir los precursores del ozono, que cada vez son más estrictas.

La Dirección General de Salud Ambiental, de la Secretaría de Salud, está desarrollando varios programas de investigación para dar mayor claridad a lo propuesto en el cuadro 3.

#### GRAFICACIÓN DEL PSI Y DEL IMECA

El cálculo del IMECA ha tenido una serie de cambios a lo largo del tiempo, aunque, de acuerdo con las

**Cuadro 3. Nivel IMECA, posibles efectos en la salud y medidas de tipo preventivo.**  
**Dirección General de Salud Ambiental, SSA, 1994.**

Nivel IMECA	Posibles efectos en la salud	Medidas de tipo preventivo
0 a 100	No se presentan efectos negativos en la salud de la población. Es posible realizar todo tipo de actividad física por todos los grupos humanos.	En este nivel, no es necesaria ninguna medida de tipo preventivo.
101 a 250	Es posible que: Se presente irritación conjuntival o dolor de cabeza en cualquier grupo de la población. Los enfermos del corazón o de los pulmones reactiven los síntomas de sus padecimientos. Los lactantes, los ancianos y los fumadores presenten trastornos funcionales del aparato respiratorio y cardiovascular, como aumento de la frecuencia respiratoria, sensación de falta de aire y palpitaciones. La población general sana sienta molestias como ardor de ojos, dolor de cabeza, aumento de la frecuencia respiratoria, sensación de falta de aire y palpitaciones, en especial al realizar alguna actividad física intensa.	En este nivel deben adoptarse conductas generales que disminuyan la exposición a la atmósfera contaminada, en especial por parte de la población que presenta características de riesgo o mayor susceptibilidad, como los niños, los ancianos, las embarazadas y los enfermos crónicos del corazón o los pulmones; es recomendable para toda la población la adopción de las siguientes recomendaciones: Evitar la exposición a la atmósfera contaminada. Abstenerse de realizar ejercicio o actividad física intensa al aire libre. Permanecer en ambientes cerrados mientras dure el episodio de elevación de contaminantes.
251 a 300  Fase I del Programa de Contingencias Ambientales	Los lactantes, los ancianos y los fumadores pueden presentar las molestias descritas para el nivel anterior, además de alteraciones de tipo inflamatorio (tos, expectoración y espasmo bronquial) en el sistema respiratorio. Es posible que la población sana presente trastornos funcionales del aparato respiratorio y cardiovascular, como aumento de la frecuencia respiratoria y cardíaca, sensación de falta de aire y palpitaciones, en especial cuando realice ejercicio o actividad física intensa al aire libre.	A partir de este nivel de contaminación, es recomendable para todos los grupos de población, y especialmente para los grupos con mayor susceptibilidad, adoptar las siguientes medidas de prevención de riesgos: Medidas generales: Evitar la exposición a la atmósfera contaminada. No realizar ejercicio o actividad física intensa al aire libre. Permanecer en ambientes cerrados mientras dure el episodio de elevación de contaminantes. Evitar agresiones adicionales del aparato respiratorio: Evitar fumar y exponerse al humo de tabaco. Evitar los cambios bruscos de temperatura. Disminuir el contacto con personas que presenten infecciones de las vías respiratorias. Reforzar los mecanismos naturales de defensa del organismo mediante: Ingestión abundante de líquidos, de preferencia jugos naturales de frutas. Consumir abundantes frutas y legumbres. Atención médica oportuna: Las personas susceptibles deben acudir al médico en caso de presentar reactivación de su padecimiento.
351 en adelante  Fases II y III del Programa de Contingencias Ambientales	A partir de estos niveles de contaminación, algunos informes de investigación señalan la posibilidad de que: Los enfermos crónicos de los pulmones o del corazón reactiven su padecimiento de base. Los lactantes, los ancianos y los fumadores pueden presentar alteraciones de tipo inflamatorio del aparato respiratorio. La población general sana está en riesgo de presentar alteraciones de tipo inflamatorio en el aparato respiratorio, aun sin realizar ejercicio o actividad física intensa, cuando se encuentre al aire libre.	Las personas susceptibles deben acudir al médico en caso de presentar reactivación de su padecimiento. Las mascarillas, los purificadores de aire o la inhalación de oxígeno no constituyen medidas científicamente comprobadas de protección ante la elevación de los niveles de contaminación atmosférica, mientras que su empleo indiscriminado sí puede representar incremento en el riesgo para los grupos susceptibles. Mantenerse atento a las recomendaciones de las Instituciones del Sistema Nacional de Salud, a través de los medios de comunicación masiva.

**Cuadro 4. Algoritmo simplificado para el cálculo del IMECA. Comisión Metropolitana para la Regulación y Control de la Contaminación Ambiental en el Valle de México 1994.**

PST	0 a 260 mcg/m <sup>3</sup> 260 a 1,000 mcg/m <sup>3</sup>	IPST = 0.38461538 CPST IPST = (0.54054 CPST) - 40.54054
PM10	0 a 50 mcg/m <sup>3</sup> 51 a 350 mcg/m <sup>3</sup> 351 a 420 mcg/m <sup>3</sup> 421 a 500 mcg/m <sup>3</sup> 501 a 600 mcg/m <sup>3</sup>	IPM10 = CPM10 IPM10 = (1/2) CMP10 + 25 IPM10 = (10/7) CMP10 - 300 IPM10 = (10/8) CMP10 - 225 IPM10 = CMP10 - 100
SO <sub>2</sub>	0 a 0.13 ppm 0.13 a 1.00 ppm	ISO2 = 769.230769 CSO <sub>2</sub> ISO2 = (459.770114 CSO <sub>2</sub> ) + 40.22989
CO	0 a 11 ppm 11 a 50 ppm	ICO = 9.09091 CCO ICO = (10.81081 CCO) - 12.82051
NO <sub>2</sub>	0 a 0.21 ppm 0.21 a 2.00 ppm	INO2 = 476.190476 CNO <sub>2</sub> INO2 = (223.463687 CNO <sub>2</sub> ) + 53.07264
O <sub>3</sub>	0 a 0.11 ppm 0.11 a 0.60 ppm	IO3 = 909.090909 CO <sub>3</sub> IO3 = (816.32653 CO <sub>3</sub> ) + 10.20409

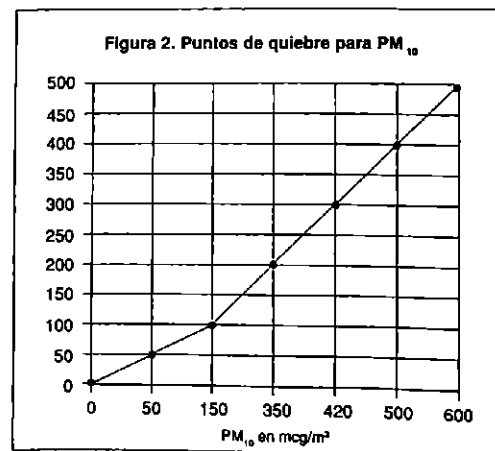
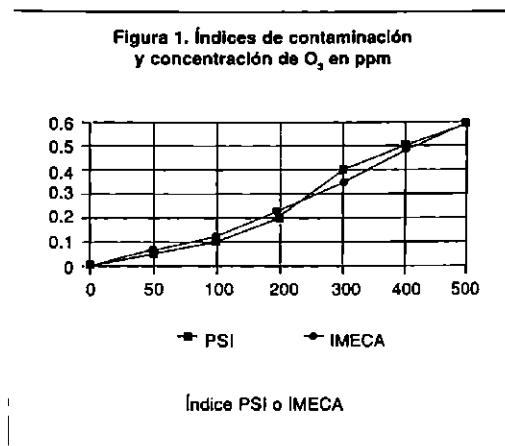
propuestas actuales,<sup>16</sup> los algoritmos para calcular el IMECA aprecian en el cuadro 4.

En un intento por observar lo que ocurre con las concentraciones de O<sub>3</sub> propuestas por el PSI y el IMECA, se presentan a continuación las gráficas obtenidas por ambos procedimientos. Se muestra también la gráfica de PM10.

Es muy posible que para este año de 1997 se ofrezcan otros algoritmos. Las concentraciones de

los contaminantes regulados cada vez se acercan más a lo propuesto por la EPA.

La atención que el público le había prestado al IMECA era muy baja, hasta 1996, en que se declararon contingencias ambientales en las cuales dejaron de circular automóviles durante dos días seguidos. A partir de ese momento, la atención se ha dirigido más y más sobre el IMECA, en especial para tener la seguridad de que el automóvil particular puede o no



circular determinado día de la semana, o varios días, dependiendo de las condiciones ambientales.

Sin embargo, en la ZMCM aún no se le da la importancia debida a la problemática de la contaminación y, si bien la información empieza a difundirse de modo más adecuado (telepantallas en las calles de mayor circulación vehicular, información en los diarios, etc.), el público aún no tiene una idea clara de cómo traducir la información. Incluso, en los noticieros televisados, se proporciona el estado de la contaminación del momento y del tiempo del día corriente y del siguiente, sin que el público capte con precisión qué le dan a conocer. La esperanza estriba en que el esfuerzo conjunto proporcione una base más real para determinar el estado presente y futuro de la contaminación atmosférica.

#### REFERENCIAS

1. SEDUE. *Información general: Índice Metropolitano de la Calidad del Aire (IMECA)*. 1985. Secretaría de Desarrollo Urbano y Ecología.
2. ATS. Health effects of air pollution. *ATS News* 1978;4:22-63.
3. Hackney JD, Linn WS. Controlled clinical studies of air pollutant exposure: evaluating scientific information in relation to air quality standards. *Environ Health Perspect* 1983;52:187-191.
4. SMA. *El Índice Mexicano de la Calidad del Aire (IMEXCA)*. 1978. Subsecretaría de Mejoramiento del Ambiente.
5. Ott WR, Thom GC. A critical review of air pollution index systems in the United States and Canada. *JAPCA* 1976; 25(5):460-470.
6. Babcock LR. A combined pollution index for measurement of total air pollution. *JAPCA* 1970;20(10):653-659.
7. Thomas WA, Babcock LR, Shults WA. *Oak Ridge Air Quality Index*. 1971. Oak Ridge National Laboratory.
8. Bisselle CA, Lubore SH, Pikul RP. *The National Environmental Index: Air quality and outdoor recreation*, MTR-6159, 1972. The Mitre Corporation, McLean, VA.
9. Index tell Detroiters how dirty air is. *Air Eng* 1968; 10(6):28-32.
10. Shenfeld L. Note on Ontario's air pollution index and alert system. *JAPCA* 1970;20:612-614.
11. Ott WR, Hunt WF. A quantitative evaluation of the pollutant standards index. *JAPCA* 1976;26(11):1050-1054.
12. Thom GC, Ott WR. A proposed air pollution index. *Atmospheric Environ* 1976b;10:261-264.
13. WHO. Capítulo 5: Energía. En *Our planet, our health*. Ginebra: World Health Organization, 1992:145-174.
14. Ferris BG. Health effects of exposure to low levels of regulated air pollutants. A critical review. *JAPCA* 1978;28(5):482-497.
15. CMPICA. *Manual para la aplicación del Programa de Contingencias Ambientales*. 1995. Comisión Metropolitana para la Prevención y Control de la Contaminación Ambiental en el Valle de México.
16. CMPICA. *Procedimientos utilizados en la determinación del Índice Metropolitano de la Calidad del Aire (IMECA) en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México*, 1994. Comisión Metropolitana para la Prevención y Control de la Contaminación Ambiental en el Valle de México.



# El Asma es un problema de 24 horas

**Serevent**\*  
Salmeterol aerosol

El broncoestabilizador  
de 12 horas continuas



- B<sub>2</sub> Agonista de larga duración.
- Protege al paciente de los síntomas, particularmente los nocturnos, en la mejor vía de administración: La inhalada. (1,2,3)
- Efecto directo en el sitio de la acción.

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA SEREVENT 1.-NOMBRE COMERCIAL Y GENERICO:** Serevent, Salmeterol. 2.- **FORMA FARMACEUTICA:** Suspensión en aerosol, fórmula para el tratamiento regular a largo plazo en pacientes con: Asma, Bronquitis crónica, Enfisema, Asma inducida por ejercicio, Asma nocturna y otras patologías con obstrucción reversible de vías aéreas. 4.- **CONTRAINDICACIONES:** En los siguientes casos: •Tirotoxicosis. •En los 2 primeros trimestres del embarazo y el periodo de lactancia. •En niños menores de 6 años. •No deberá ser utilizado para aliviar las crisis asmáticas (por su inicio de acción más lento). •Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. 5.- **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** • La experiencia del uso durante el embarazo y la lactancia es limitada y debe considerarse si el beneficio previsto para la madre es mayor que cualquier otro riesgo posible para ella y el feto. 6.- **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** •Se ha reportado temblor, asociado a ser pasajero, relacionado con las dosis y disminuye con el tratamiento regular; cefalea y palpaciones subjetivas. •Puede presentarse broncoespasmo paradójico. 7.- **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** Los bloqueadores beta no selectivos, como el propranolol, nunca deben prescribirse para el asma, y por lo tanto no deben asociarse con Serevent. Los niveles plasmáticos de Serevent son tan bajos que es poco probable que se verifiquen interacciones con otras drogas. 8.- **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** No se encontraron efectos que se consideraran de importancia clínica en términos de toxicidad genética o sobre la fertilidad en los estudios de Serevent entre ratas blancas y en conejos holandeses, en pruebas a corto plazo incluyendo las máximas concentraciones tóxicas. La evaluación del potencial oncogénico, en ratas y ratones, a largo plazo con Serevent no indicó riesgo asociado con las concentraciones terapéuticas. Serevent debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, en pruebas a corto plazo incluyendo las máximas concentraciones tóxicas. 9.- **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía inhalada oral. (cada disparo otorga 25 mcg. de Salmeterol). Adultos.- Dos disparos dos veces al día. (cada 12 hrs.) Dosis total diaria 100 mcg. En pacientes con obstrucción severa.- Se recomienda 4 disparos dos veces al día. (cada 12 hrs.) Dosis total diaria 200 mcg. Niños.- (6 años en adelante). Dos disparos (50 mcg) 2 veces al día. (cada 12 hrs.) El beneficio se hace evidente después de las primeras dosis y con el uso regular. El efecto terapéutico sucede en un periodo de 10-20 minutos. 10.- **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:** Los signos y síntomas son: Temblor, Cefalea y Taquicardia. El antidoto es un agente Beta bloqueador cardioselectivo. 11.- **PRESENTACION:** Frasco de aluminio con dispositivo inhalador presurizado con válvula dosificadora que descarga 25 mcg. de Serevent por disparo. Frasco con 5.1 g. que contiene 60 dosis. 12.- **LEYENDAS DE PROTECCION:** •Literatura exclusiva para médicos. •Su venta requiere receta médica. •No se deje al alcance de los niños. •El empleo de este medicamento en el embarazo y la lactancia será sólo bajo la responsabilidad del médico. 13.- **FABRICADO POR:** Glaxo Group, Ltd. Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0HE England. 14.- **CONDICIONADO Y DISTRIBUIDO POR:** Glaxo de México, S.A. de C.V. Calz. México-Kochimilco 4900 Cot. San Lorenzo Huipulco 14370, México, D.F. 15.- **REG. No.** 438M93 S.S.A. **CLAVE:** FER 14335/94 **IMED+IEJR:**19625/95 **BIBLIOGRAFIA:** 1. Britton M. Eur Resp J 1991;4:288-292. 2. Pearlman Ds, et al. A comparison of salmeterol with albuterol on the treatment of mild to moderate asthma. The New Journal of Medicine 1992 vol 327 no. 20 pp 1420-1425. 3. Palmer JBD. Eur Respir Rev 1991, 1, 4, 297-300.

# NEUMOLOGIA

## Y CIRUGIA DE TORAX

Organo Oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax y del Consejo Nacional de Neumología  
Vol. 56 Número 3

Julio-septiembre, 1997

# 3

Número

### Fagocitosis en el asma



Editorial

- **La enseñanza de la neumología en el posgrado**

Artículo original

- **Alteraciones de la fagocitosis en el asma bronquial**

Artículo de revisión

- **Agentes antituberculosos  
Fármacos de segunda línea**

Imagen broncoscópica

- **Cuerpo extraño en vías aéreas inferiores**





# El Asma es un problema de 24 horas

**Serevent**\*  
Salmeterol aerosol

El broncoestabilizador  
de 12 horas continuas



- **B<sub>2</sub> Agonista de larga duración.**
- **Protege al paciente de los síntomas, particularmente los nocturnos, en la mejor vía de administración: La inhalada. (1,2,3)**
- **Efecto directo en el sitio de la acción.**

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA SEREVENT** 1.-NOMBRE COMERCIAL Y GENERICO: Serevent. Salmeterol. 2.- FORMA FARMACEUTICA: Suspensión en aerosol, Fórmula. Cada 100 g de suspensión contienen: Hidroxiatoato de Salmeterol equivalente a 31 mg de Salmeterol vehiculo c.b.p. 100 g. 3.-INDICACIONES TERAPEUTICAS: Broncodilatador para el tratamiento regular a largo plazo en pacientes con: Asma, Bronquitis crónica, Enfisema, Asma inducida por ejercicio, Asma nocturna y otras patologías con obstrucción reversible de vías aéreas. 4.- CONTRAINDICACIONES: En los siguientes casos: •Tirototoxicosis. •En los 2 primeros trimestres del embarazo y el periodo de lactancia. •En niños menores de 6 años. •No deberá ser utilizado para aliviar las crisis asmáticas (por su inicio de acción más lento). •Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. 5.- PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: • La experiencia del uso durante el embarazo y la lactancia es limitada y debe considerarse si el beneficio previsto para la madre es mayor que cualquier otro riesgo posible para ella y el feto. 6.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: •Se ha reportado temblor, tendiendo a ser pasajero, relacionado con las dosis y disminuye con el tratamiento regular; cefalea y palpitaciones subjetivas. •Puede presentarse broncoespasmo paradójico. 7.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO: Los bloqueadores beta no selectivos, como el propranolol, nunca deben prescribirse para el asma, y por lo tanto no deben asociarse con Serevent. Los niveles plasmáticos de Serevent son tan bajos que es poco probable que se verifiquen interacciones con otras drogas. 8.- PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD. No se encontraron efectos que se consideraran de importancia clínica en términos de toxicidad genética o sobre la fertilidad en los estudios de Serevent entre ratas blancas y en conejos holandeses, en pruebas a corto plazo incluyendo las máximas concentraciones tóxicas. La evaluación del potencial oncogénico, en ratas y ratones, a largo plazo con Serevent no indicó riesgo asociado con las concentraciones terapéuticas. Serevent debe administrarse con precaución en pacientes con tirototoxicosis. No es necesario ajustar dosis en pacientes con disfunción renal o de edad avanzada. 9.- DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: Vía inhalada oral. (cada disparo otorga 25 mcg. de Salmeterol). Adultos.- Dos disparos dos veces al día. (cada 12 hrs.) Dosis total diaria 100 mcg. En pacientes con obstrucción severa.- Se recomienda 4 disparos dos veces al día. (cada 12 hrs.) Dosis total diaria 200 mcg. Niños.- (6 años en adelante). Dos disparos (50 mcg) 2 veces al día. (cada 12 hrs.) El beneficio se hace evidente después de las primeras dosis y con el uso regular. El efecto terapéutico sucede en un periodo de 10-20 minutos. 10.- SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: Los signos y síntomas son: Temblor, Cefalea y Taquicardia. El antídoto es un agente Beta bloqueador cardioselectivo. 11.-PRESENTACION: Frasco de aluminio con dispositivo inhalador presurizado con válvula dosificadora que descarga 25 mcg. de Serevent por disparo. Frasco con 5.1 g. que contiene 60 dosis. 12.- LEYENDAS DE PROTECCION: •Literatura exclusiva para médicos. •Su venta requiere receta médica. •No se deje al alcance de los niños. •El empleo de este medicamento en el embarazo y la lactancia será sólo bajo la responsabilidad del médico. 13.- FABRICADO POR: Glaxo Group, Ltd. Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0HE England. 14.- ACONDICIONADO Y DISTRIBUIDO POR: Glaxo de México, S.A. de C.V. Calz. México-Xochimilco 4900 Col. San Lorenzo Huipulco 14370, México, D.F. 15.- REG. No. 438M93 S.S.A. CLAVE: FER 14335/94 MED-HEJ-19625/95 BILUOGRAFIA. 1. Britton M. Eur Resp J 1991;4:288-292. 2. Pearlman Ds, et al. A comparison of salmeterol with albuterol on the treatment of mild to moderate asthma. The New Journal of Medicine 1992 vol 327 no. 20 pp 1420-1425. 3. Palmer JBD. Eur Respir Rev 1991, 1, 4, 297-300.

**Glaxo**

**amif**

# NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Neumol. Cir. Tórax (Méx.)

---

Órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, anteriormente  
**Revista Mexicana de Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio**, fundada en 1939.  
Órgano oficial del Consejo Nacional de Neumología.

---



## 3

Volumen 56  
Julio-septiembre, 1997

Publicación indizada en las bases de datos:  
**PERIODICA** (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias, CICH-UNAM), Disco Compacto **BIAT**  
(Bibliografía Latinoamericana, CICH-UNAM) y **BIBLIOMEX SALUD** (UNAM, IMSS, SSA).

# NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Neumol. Cir. Tórax (Méx.)



Dirigir correspondencia a: Dr. Héctor Ponce de León y/o Dr. Francisco Navarro Reynoso, editor revista **Neumología y Cirugía de Tórax**, Comunicaciones Científicas Mexicanas. Calzada General Anaya Núm. 330, Col. Del Carmen, Coyoacán, CP 04100, México, DF. Tel.: 658-82-22, fax: 658-61-33, Medicina@mail.internet.com.mx

## MESA DIRECTIVA 1997-1999

*Dr. León Green Schneeweiss*  
Presidente

*Dr. Manuel Díaz Rodríguez*  
Vicepresidente

*Dr. José Elizalde González*  
Secretario

*Dra. Elma Correa Acevedo*  
Tesorera

### VOCALES

*Dr. Gabriel de la Escosura R.*  
Área Metropolitana

*Dr. Juan Antonio González Don*  
Área Centro

*Dr. Luis Aguilar Padilla*  
Área Sur

*Dr. Domingo Lizardi García*  
Área Norte

### EDITORES DE LA REVISTA

*Dr. Héctor Ponce de León*  
*Dr. Francisco Navarro Reynoso*

## CONSEJO EDITORIAL

### NACIONAL

*Dr. Raúl Cicero Sabido*  
Hospital General de México,  
México, DF.

*Dr. Manuel Díaz Rodríguez*  
Hospital Universitario Dr. J. E. González  
Monterrey, Nuevo León.

*Dra. Teresa Fortoul Van der Goes*  
Universidad Nacional Autónoma de México,  
México, DF.

*Dr. Antonio Padua Gabriel*  
Instituto Mexicano del Seguro Social,  
Torreón, Coahuila.

*Dr. Cerardo F. Rico Méndez*  
Instituto Mexicano del Seguro Social,  
México, DF.

*Dr. Julio Sandoval Zárate*  
Instituto Nacional de Cardiología,  
México, DF.

*Dr. Moisés Selman Lama*  
Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias,  
México, DF.

*Dr. José Luis Téllez Becerra*  
Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias,  
México, DF.

### INTERNACIONAL

*Dr. Robert E. Fromm Jr.*  
The Methodist Hospital and Baylor  
College of Medicine, Houston, Texas, USA.

*Dr. Enrique Lau Cortés*  
Hospital Dr. Rafael Hernández,  
Chiriquí, Panamá.

*Dr. Kenneth M. Moser*  
UCSD Medical Center, San Diego,  
San Diego, California, USA.

*Dr. Stuart W. Jamieson*  
University of California, San Diego,  
San Diego, California, USA.

*Dr. Juan Manuel Luna*  
Hospital F.D. Roosevelt,  
Guatemala, Guatemala.

*Dr. Hugo Rodríguez Medina*  
Instituto Hondureño del Seguro Social,  
Tegucigalpa, Honduras.

*Dr. Joseph Varon*  
The University of Texas, MD Anderson  
Cancer Center, Houston, Texas, USA.

La revista *Neumología y Cirugía de Tórax* es el órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, se publica trimestralmente. Los derechos de reproducción del contenido y las características gráficas de la presente edición (inclusive por medios electrónicos) se hallan reservados de acuerdo a la Ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericana e Internacional de Derechos de Autor. Todos los Derechos Reservados © 1985. Registro de Publicación Periódica No. 010196 autorizado por SEPOMEX. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados revierte a sus autores. Certificados de licitud de título y contenido Nos. 6331 y 5011 respectivamente. Es una publicación producida por Comunicaciones Científicas Mexicanas, S.A. de C.V. Calzada General Anaya No. 330, Col. Del Carmen, Coyoacán, CP 04100, México, DF. Tel: 658-82-22, fax 658-61-33. Impresa en Lito Offset Reforma, Dr. Atl Núm. 236, Col. Santa María la Ribera, CP 06400, México, D.F., Tel: 547-12-16. Suscripción anual en México \$350.00, para otros países US \$55. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con suscripciones deben dirigirse a: DIEMEX, SA de CV, Dirección de Distribución, Av. Taxqueña 1333, Col. Prado Churubusco, 04201, México, DF., Teléfono: 544-79-53 y Fax: 689-65-45.

# NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Vol. 56, Núm. 3, 1997



## CONTENIDO

### EDITORIAL

#### La enseñanza de la neumología en el posgrado

*Francisco P. Navarro Reynoso*

### ARTÍCULO ORIGINAL

#### 59 Alteraciones de la fagocitosis en el asma bronquial

*Daniel Aguilar Ángeles,  
Ernestina Serrano Miranda,  
Mirna A. Pérez Moreno,  
Sergio Estrada Parra*

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

#### 65 Agentes antituberculosos. Fármacos de segunda línea

*Carlos Pérez Guzmán,  
Alfredo Torres Cruz,  
Héctor Villarreal-Velarde,  
Juan Urueta-Robledo,  
Carmen Villagrán-Rojas,  
Gerardo F. Rico-Méndez*

### ARTÍCULO ESPECIAL

#### 76 Requisitos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas

*Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas*

### IMAGEN BRONCOSCÓPICA

#### 88 Cuerpo extraño en vías aéreas inferiores

*Francisco Navarro-Reynoso,  
J.M. Lorenzo-Silva,  
J. Vázquez-Cortés,  
A. Pérez-Romo  
R. Cicero-Sabido*

## CONTENTS

### EDITORIAL

#### The teaching of Pneumology in postgraduate courses

*Francisco P. Navarro-Reynoso*

### ORIGINAL ARTICLE

#### 59 Alterations of phagocytosis in bronchial asthma

*Daniel Aguilar Ángeles,  
Ernestina Serrano Miranda,  
Mirna A. Pérez Moreno,  
Sergio Estrada Parra*

### REVIEW ARTICLE

#### 65 Antituberculous agents. Second-line drugs

*Carlos Pérez Guzmán,  
Alfredo Torres Cruz,  
Héctor Villarreal-Velarde,  
Juan Urueta-Robledo,  
Carmen Villagrán-Rojas,  
Gerardo F. Rico-Méndez*

### SPECIAL ARTICLE

#### 76 Uniform guidelines for manuscripts to be published in biomedical magazines

*Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas*

### BRONCHOSCOPIC IMAGE

#### 87 Foreign body in lower airways

*Francisco Navarro-Reynoso,  
José Manuel Lorenzo-Silva,  
Jesús Vázquez-Cortés,  
Alfredo Pérez-Romo  
Raúl Cicero-Sabido*

# Buena medicina en buen español

La **hemeroteca médica personal** pone a su alcance el más importante catálogo de revistas médicas de especialidad, tanto por la cantidad de títulos como por la calidad de su contenido. Se trata de un esfuerzo conjunto

de comunicaciones científicas mexicanas s.a. de c.v., editora de esta revista y otras diez publicaciones médicas en México, y Grupo Masson España para ofrecer

HEMEROTECA  
**MEDICA**<sup>®</sup>  
*personal*

al honorable cuerpo médico mexicano revistas de especialidades a precios accesibles, con calidad internacional. El Grupo Masson es parte de un importante conglomerado de editoriales que publica en Francia, España, Italia, Bélgica, Inglaterra, Canadá, México y Estados Unidos, entre otros países, bajo conocidos nombres como Salvat, Larousse, Masson, Espasa-Calpe, Planeta y Little-Brown.

## Revistas médicas que ya están a la venta por suscripción

### Anestesia y Control del Dolor

- Anestesia en México, 7 números \$400.
- Revista de la Sociedad Española del Dolor, 6 números \$490.

### Audiología

- Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología (España), 4 números \$480.

### Dermatología

- Dermatología Cosmética (España), 4 números \$660.
- Dermatología, Revista Mexicana, 6 números \$400.
- Actas Dermo-sifilográficas (España), 10 números \$910.

### Enfermería

- Enfermería Intensiva (España), 4 números \$420.
- Gerokomos (Enfermería geriátrica, España), 3 números \$400.

### Gastroenterología

- Revista Española de Enfermedades Digestivas, 12 números \$950.

### Geriatría

- Revista Española de Geriatría y Gerontología, 6 números \$610.
- Gerokomos (Enfermería geriátrica, España), 3 números \$400.

### Ginecología y Obstetricia

- Progresos de Obstetricia y Ginecología (España), 10 números \$870.
- Toko-Ginecología Práctica (España), 12 números \$580.

### Infectología y Microbiología

- Enfermedades Infecciosas y Microbiología (México), 7 números \$400.
- Microbiología (España), 4 números \$1,080.

### Laboratorio Clínico

- Análisis Clínicos (España), 6 números \$825.

### Medicina Crítica

- Revista Ibero-latinoamericana de Cuidados Intensivos (México), 4 números \$350.
- Enfermería Intensiva (España), 4 números \$420.

### Medicina Física

- Rehabilitación (España), 6 números \$840.
- Fisioterapia (España), 6 números \$520.

### Medicina Interna

- Revista de la Asociación de Medicina Interna de México, 7 números \$400.

### Medicina del Deporte y el Ejercicio

- ATP Energía y Movimiento (México), 6 números \$300.

### Microbiología

- Microbiología (España), 4 números \$1,080.
- Enfermedades Infecciosas y Microbiología (México), 7 números \$400.

### Neumología

- Neumología y Cirugía de Tórax (México), 4 números \$350.

### Neurología

- Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines, 6 números \$540.

### Odontología / Laboratorio Dental

- Soprodent (España), 4 números \$480.

### Ortopedia

- Revista de Ortopedia y Traumatología (España), 6 números \$940.

### Otorrinolaringología

- Acta Otorrinolaringológica Española, 6 números \$690.

### Patología

- Patología, Revista Latinoamericana (México), 4 números \$400.

### Pediatría

- Revista Española de Pediatría, 6 números \$530.

### Psiquiatría

- Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines, 6 números \$540.

### Radiología

- Radiología (España), 9 números \$900.

### SIDA/ETS

- SIDA/ETS (Conasida, México), 4 números \$240.

### Trauma y Urgencias

- Trauma (México), 4 números \$350.

### Urología

- Urología Integrada y de Investigación (España), 4 números \$980.

**CCM**  
comunicacionescientificasmexicanas  
s.a. de c.v.

Para obtener mayor información  
sobre las revistas  
de la **HEMEROTECA MÉDICA PERSONAL**  
favor de dirigirse a  
Distribuidora Editorial de México SA de CV  
(DIEMEX) Tel. 544 79 53 Fax 689 65 45 México, D.F.  
LADA sin costo 91-8009 3606



=

# La enseñanza de la neumología en el posgrado

DR. FRANCISCO P. NAVARRO REYNOSO\*



**L**a enseñanza de posgrado de la especialidad de neumología en la actualidad ha tenido un desarrollo muy importante desde los años setenta, desde el punto de vista técnico y académico. La evolución de la especialidad ha sido vertical dados los avances en el conocimiento de las enfermedades intersticiales, de aquellas de origen inmunológico, los avances de la cirugía del cáncer broncogénico, los nuevos tratamientos radio-quimioterápicos, los tratamientos paliativos de tumores traqueobronquiales; los nuevos métodos diagnósticos y otros avances han dado un gran cúmulo de conocimientos que el neumólogo debe conocer extensamente.

Debe observarse el cumplimiento del contenido temático del currículo en las diferentes sedes en donde se imparte la especialidad, ya que existen programas idénticos que son impartidos de manera distinta. De alguna manera deberán los responsables de los cursos ponerse de acuerdo para poder hacer un currículo adecuado de la especialidad que contenga temas de actualidad y básicos para las necesidades actuales y poder formar un médico residente de calidad. No sé si además de los titulares de los cursos tanto de la Ciudad de México como de provincia, deba haber una participación plural de instituciones como la Sociedad de Neumología y Cirugía de Tórax, de la Academia Nacional de Medicina y de la Mexicana de Cirugía y el propio Consejo Nacional de Neumología, para integrar un programa actual de la especialidad de acuerdo con el perfil que el neumólogo requiere. Así mismo deberá observarse interinstitucionalmente que el programa se cumpla en todos sus puntos.

Deberá pugnarse para que los cursos de educación médica continua de la especialidad lleguen a todos los egresados de manera sistemática, para actualizar al neumólogo y cubrir las carencias educacionales que se tengan dentro de la formación, así como las que aparezcan producto del tiempo.

He visto a lo largo de los años que las diversas sedes forman de manera diferente a sus egresados, siendo el nivel demasiado disparejo; esto puede estar dado por la deficiente preparación en el pregrado de la neumología, así como por la escasa preparación del pre-requisito de medicina interna o por la falta de motivación para estudiar la especialidad, ya que con frecuencia en ella entran médicos residentes que no alcanzaron lugar en otra.

\* Jefe de servicio de cirugía y endoscopia torácica, Unidad de Neumología Alejandro Celis, Hospital General de México, SS. Editor asociado.

Se deben incluir dentro del currículo materias motivacionales y de evaluación psicológica del residente, muchas veces no motivado para estudiar esta especialidad. Así mismo, podría pugnarse porque el neumólogo y no otros especialistas, al egresar sea el organizador de servicios de Neumología, Terapia Intensiva, Fisiología Respiratoria, Terapia Respiratoria y Rehabilitación. Debemos recordar que en otros países, como en Estados Unidos, existen instituciones como el American College of Chest Physicians, que es una de las sociedades más fuertes de todo el país y del mundo; en ella están afiliados especialistas en cardiología, cirugía cardiovascular y cirugía torácica, pero en nuestro país nuestro grupo podría ser uno de los más fuertes si pudiéramos recuperar el lugar que tenía y debería tener nuestra especialidad. Uno de los problemas que ha afrontado nuestro gremio ha sido la falta de la generación intermedia entre los neumólogos preparados en los años cincuenta y los preparados en los años ochenta, ausencia que se nota en los servicios y hospitales de la especialidad. Revertir este fenómeno tomará tiempo y se necesitará que las generaciones jóvenes asuman su verdadero papel, se preparen y puedan dar el salto, que en muchos casos es muy elevado.

La modernización de la educación no ha estado exenta de cambios; deberá incorporarse al currículo de la especialidad capacitación actual con los cursos de *Advanced Trauma Life Support (ATLS)* y *Advanced Cardiology Life Support (ACLS)* así como *Abordaje Integral del Paciente con Cáncer (AOLS)*, avalados por el American College of Surgeons, que harán cambiar la mentalidad en el manejo y tratamiento de pacientes con traumatismo agudo, urgencias cardiovasculares y abordaje general de un paciente con cáncer.

No todos los currícula tienen materias dirigidas hacia la investigación. Con esto no quiero decir que todos los médicos deban ser investigadores, pero sí que sepan cómo hacer investigación. No debe ser requisito para poder investigar el ser maestro o doctor en tal o cual materia; creo que se puede orientar al residente sobre cómo investigar y hacer protocolos de investigación, pero sobre todo debe motivársele a escribir; con esto se puede incrementar en mucho la publicación de trabajos serios que redunden en ampliar y mejorar la presencia de nuestro país en la literatura mundial. En la actualidad los egresados están más interesados por ganar dinero que por mejorar su nivel académico, sin darse cuenta de que mejorando lo académico lo demás puede llegar, a su tiempo, sin buscarlo.

Es triste ver cómo en muchas instituciones en donde se publican experiencias se carece totalmente de una mínima formación científica, como dijo el Dr. Pérez Tamayo: "premiando la puntualidad, la sumisión absoluta, la falta de iniciativa, sin permitir la rebelión inteligente".



## Alteraciones de la fagocitosis en el asma bronquial

DANIEL AGUILAR ÁNGELES,\* ERNESTINA SERRANO MIRANDA,\*\* MIRNA A. PÉREZ MORENO,\*\*  
SERGIO ESTRADA PARRA\*\*

### RESUMEN

La fagocitosis es una función primordial en los padecimientos broncopulmonares. Es importante su valoración en asma bronquial porque se han encontrado alteraciones tanto congénitas como adquiridas en esta enfermedad, lo que hace importante su estudio. Utilizamos leucocitos polimorfonucleares para estudiar los cuatro pasos de la fagocitosis: adherencia inmunitaria, receptores celulares, endocitosis y digestión en 52 pacientes con asma bronquial extrínseca sin tratamiento previo que alterara la fagocitosis. Conclusión: No encontramos diferencias significativas en los pacientes asmáticos en relación con individuos normales.

**Palabras claves:** fagocitosis, asma bronquial, leucocitos polimorfonucleares.

### SUMMARY

The phagocytosis is an important protective mechanism in the bronchial and lung disease. This function is decreased in many asthmatic patients in two modalities: congenital or acquired. We selected 52 patients with extrinsic bronchial asthma without any treatment in order to quantificate immune adherence, cellular receptors, endocytosis and digestion in polymorphonuclear cells. Conclusion: We did not find functional differences between the cells of asthmatic patients and the normal individuals.

**Key words:** phagocytosis, bronchial asthma, polymorphonuclear leucocytes.

### INTRODUCCIÓN

Uno de los primeros mecanismos de defensa que se interpone entre el medio ambiente y el individuo es la fagocitosis, realizada por tres tipos de células: los macrófagos, los neutrófilos y los eosinófilos.

La función fagocítica tiene gran importancia en cualquier enfermedad, sobre todo en aquellas donde las infecciones y los fenómenos inflamatorios tienen un papel capital en la perpetuación de los síntomas.

Podemos dividir las alteraciones en anomalías cuantitativas y cualitativas. Las cuantitativas se refieren al número total de células; pueden ser ejemplificadas por la neutropenia, en que hay un

déficit de fagocitos polimorfonucleares o en el hipoesplenismo, donde encontramos una disminución en el número de los macrófagos. Las cualitativas agrupan a todas las enfermedades donde algún o algunos pasos de la fagocitosis estén alterados, como la granulomatosis crónica, síndrome de Chediak-Higashi, etc.<sup>1</sup>

También hay que tomar en cuenta que las anomalías en la fagocitosis pueden ser de naturaleza congénita o adquirida. Las congénitas se generan durante la embriogénesis y las adquiridas se establecen en cualquier etapa de la vida, motivadas por agresiones al sistema inmunitario, principalmente por el uso prolongado de drogas con fines terapéuticos.<sup>2</sup> Estas alteraciones se manifiestan por deficiencias en las funciones celulares de diversas maneras; pueden producir infecciones secundarias en una enfermedad ya establecida, provocar complicaciones de tipo infeccioso, dificultar la respuesta adecuada a los tratamientos en un huésped con otra enfermedad de fondo o, por sí mismas, causar afecciones clínicas

\* Jefe del Servicio de Alergia, Inmunología y Micología, Hospital Juárez de México, SS.

\*\* Laboratorio de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN.

Correspondencia: Dr. Daniel Aguilar Ángeles, Av. Lindavista 251-501, Col. Lindavista, CP 07300, México, DF.



patológicas bien definidas, como las enfermedades citadas.

El hecho de que actualmente algunos pacientes mayores de 30 años presentan fagocitosis disminuida nos hace presuponer que los defectos adquiridos de la fagocitosis deben ser más frecuentes de lo que se piensa y es necesario considerarlos como parte de la evolución de una enfermedad o una complicación indeseable producida por tratamientos crónicos, sobre todo cuando se utilizan esteroides muy potentes.

En el asma bronquial se emplean los esteroides por su efecto antiinflamatorio, en ocasiones en forma prolongada; no es disparatado pensar que este tipo de tratamientos pueden llevar a una deficiencia en la fagocitosis a algunos pacientes y esto dificulte su manejo por la imposibilidad de tener una respuesta adecuada ante las infecciones del tracto respiratorio que en la generalidad de los casos complican la evolución de este padecimiento.<sup>2-6</sup>

Esta deficiencia funcional celular puede ser muy importante, ya sea primaria o secundaria; hay estudios que reportan en esta enfermedad trastornos primarios en la fagocitosis,<sup>7-11</sup> y si sumamos a esto el riesgo de que los tratamientos con esteroides en forma crónica pueden llevar a un paciente a una función fagocítica alterada en forma secundaria, no es descabellado pensar en la posibilidad de encontrar esta anomalía al estudiar enfermos asmáticos.

El objetivo en esta investigación es conocer si existen trastornos primarios en la función fagocítica de pacientes adultos con asma bronquial extrínseca.

## MATERIAL

Seleccionamos 52 pacientes de la consulta externa del servicio de alergia, inmunología y micología del Hospital Juárez de México, SS, con el diagnóstico de asma bronquial extrínseca, sin tratamientos previos con medicamentos o inmunoterapia, mediante los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### Inclusión

1. Pacientes entre 15 y 40 años de edad.
2. Diagnóstico de asma bronquial extrínseca.
3. Suspensión de esteroides tres meses antes del estudio.

4. Sin ningún tratamiento inmunológico previo.
5. Enfermos con síntomas permanentes.
6. Con identificación de aeroalergenos perennes.
7. Asma bronquial no complicada con infecciones.
8. Ausencia total de inmunodeficiencia congénita o adquirida, autoinmunidad.
9. Hábito tabáquico negativo.
10. Nativos o residentes con más de 10 años en la Ciudad de México, zona conurbada.

### Exclusión

1. Pacientes pediátricos y geriátricos.
2. Duda diagnóstica de asma bronquial extrínseca.
3. Asma corticodependiente, por ASA, ejercicio o intrínseca.
4. Enfermos con tratamiento de inmunoterapia o inmunoestimulantes.
5. Causa alérgica estacional.
6. Mujeres embarazadas.
7. Tabaquismo positivo.
8. Asma bronquial de causa ocupacional.
9. Enfermos inmunocomprometidos por otras enfermedades.
10. Infección respiratoria presente.

Para los estudios de fagocitosis, los pacientes se dividieron en cuatro grupos, dependiendo del grado del padecimiento; para ello hicimos una escala de la siguiente forma:

- Grado I. Pacientes con asma diagnosticada, con síntomas ocasionales, 11 pacientes.
- Grado II. Pacientes con asma diagnosticada, con síntomas ligeros, 21 pacientes.
- Grado III. Pacientes con asma diagnosticada, con síntomas graves, 17 pacientes.
- Grado IV. Pacientes con asma diagnosticada, con síntomas graves y deterioro funcional, 3 pacientes.

Para poder construir esta escala y aplicar los criterios de selección y exclusión realizamos historia clínica completa y los siguientes estudios:

- a) Biometría hemática con diferencial.
- b) Coproparasitoscópico en serie de 3.

- c) Cultivo de secreción nasal o faríngea.
- d) Dosificación de IgE total.
- e) Pruebas cutáneas con aeroalergenos comunes en el Valle de México.
- f) Pruebas funcionales respiratorias.
- g) Rx senos paranasales.
- h) Tele. p.a. de tórax.

Se incluyó en el estudio a testigos sanos, de la misma edad, lugar de residencia y posición socioeconómica similar a los de los pacientes.

## MÉTODOS

Se toma una muestra de 5 ml de sangre periférica con anticoagulante y se le adiciona gelatina al 3%, se deja sedimentar a 37°C, durante 40 minutos, el plasma rico en leucocitos se estratifica sobre ficollmetrizoato ( $d = 1.077 \pm 0.007$  g/ml, Lymphoprep, Nycomed), se centrifuga a 1,500 r.p.m. durante 30 minutos, se recupera el sedimento y se lavan las células tres veces con SSA. Se cuenta el número de PMN en la muestra y se preparan dos suspensiones, una con  $10 \times 10^6$  PMN/ml y la otra con  $4 \times 10^6$  PMN/ml. Con esta suspensión se efectuaron los siguientes estudios:

### Adherencia

Se colocan 0.1 ml de la suspensión de PMN de  $10 \times 10^6$  células/ml en dos pozos de una placa de plástico con 24 pozos (Nunc, Denmark) y se completa a un ml con SSA, se incuba una hora en atmósfera de  $\text{CO}_2$  a 37°C, después se lava dos veces con SSA para finalmente adicionar un ml de dodecil sulfato de sodio (SDS) a 0.5% y se deja reposar 24 h. Por el método de Lowry se cuantifican las proteínas ( $\mu\text{g/ml}$ ) provenientes de las células adheridas.

### Receptores en neutrófilos (PMN) para IgG

En un tubo se colocan 0.1 de eritrocitos a 1% previamente sensibilizados (se incuban a 37°C, con hemolisina obtenida en conejo y purificada la fracción IgG por columna de DEAE-celulosa) y 0.1 ml de los PMN ajustados  $4 \times 10^6/\text{ml}$  en medio mínimo esencial adicionado de suero fetal de ternera al 15%, se incuban a 4°C durante 30 min y se lee al microscopio óptico, contando el número de rosetas y de PMN,

en un mínimo de 100 células. Se reporta en porcentaje de rosetas y de PMN, en un mínimo de 100 células.

### Reducción del nitroazul de tetrazolio (NBT)

En un portaobjetos limpio y demarcando cuatro pozos, en papel plástico, se colocan 20  $\mu\text{l}$  de la suspensión de PMN ajustada a  $4 \times 10^6$  células/ml. Cuando las células son de los pacientes, se adicionan a dos pozos 10  $\mu\text{l}$  de plasma proveniente de individuos sanos y a los otros dos el mismo volumen del propio plasma; a las células de los testigos se les adicionan 10  $\mu\text{l}$  de plasma del mismo testigo y a los otros dos pozos el mismo volumen de una mezcla de plasmas de pacientes con asma, se incuba a 37°C en atmósfera de  $\text{CO}_2$  durante 30 min para que se adhieran las células al vidrio, después se lavan tres veces con SSA, para eliminar las células no adheridas, se adiciona 0.20  $\mu\text{l}$  de la suspensión de levaduras ajustadas a  $10 \times 10^6$  levaduras/ml y el NBT al 0.2% se incuba nuevamente; bajo las mismas condiciones se lavan tres veces con SSA y se tiñe con safranina al 0.5% durante 10 min; se enjuaga con solución salina al 0.85% y al final con agua. Se deja secar al aire y se observa al microscopio, se cuentan por cada 100 células adheridas, las que fagocitan y reducen el NBT, las que sólo fagocitan sin reducir el NBT y las que no fagocitan. Los resultados obtenidos se reportan en porcentaje.

Cuadro 1. Fagocitosis en pacientes con asma  
Adherencia

Testigos mg prot/ml	Pacientes mg prot/ml				
	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	
150	252	300	200	166	200
168	180	120	150	182	
77	186	154	170	185	
154	172	280	216	230	
306	200	190	136	128	
152	204		150	220	
216	172		200	260	
92	234		364		
235	224		220		
$\bar{X} = 167.4 \pm 54.8$			$\bar{X} = 200.9 \pm 59$		
nT = 18			nP = 22		No hubo diferencia significativa, $p > 0.7$

**Cuadro 2. Reducción del NBT en PMN de pacientes con asma**

Testigos		Pacientes							
Plasma T	Plasma P	Grado I		Grado II		Grado III		Grado IV	
		Plasma T	Plasma P	Plasma T	Plasma P	Plasma T	Plasma P	Plasma T	Plasma P
67	55	58	56	74	82	75	76	71	ND
85	70	54	72	83	44	78	79	65	63
62	48	78	78	75	58	70	70		
50	55	75	63	68	50	74	57		
46	30	75	64	51	46	72	69		
44	34	88	76	74	50	62	50		
61	54			61	57	50	60		
33	39			56	33	66	58		
79	78			71	68	83	87		
65	78			64	69	55	70		
56	33			45	41				
63	47			89	74				
47	50								
58	57								
65	65								
70	33								
75	69								
68	66								
70	65								
65	50								
X = 61.4 ± 12.6% X = 55.2 ± 14%		Con plasma T, X = 69 ± 11.2%				Con plasma P, X = 64.2 ± 13.1%			
Plasma T = Plasma de testigos		Plasma P = Plasma de pacientes				Diferencia no significativa p > 0.05.			

**Métodos estadísticos**

Se aplicaron las pruebas de U de Mann-Whitney, análisis de varianza y t de Student, según el estudio realizado.

**RESULTADOS**

**Adherencia**

Los resultados encontrados en los 18 testigos estudiados fueron de 187.4 ± 54.8µg/ml y en 22 pacientes 200.9 ± 59 µg/ml, la diferencia no fue significativa (p = 0.7); los resultados se resumen en el cuadro 1.

**Receptores para IgG en PMN**

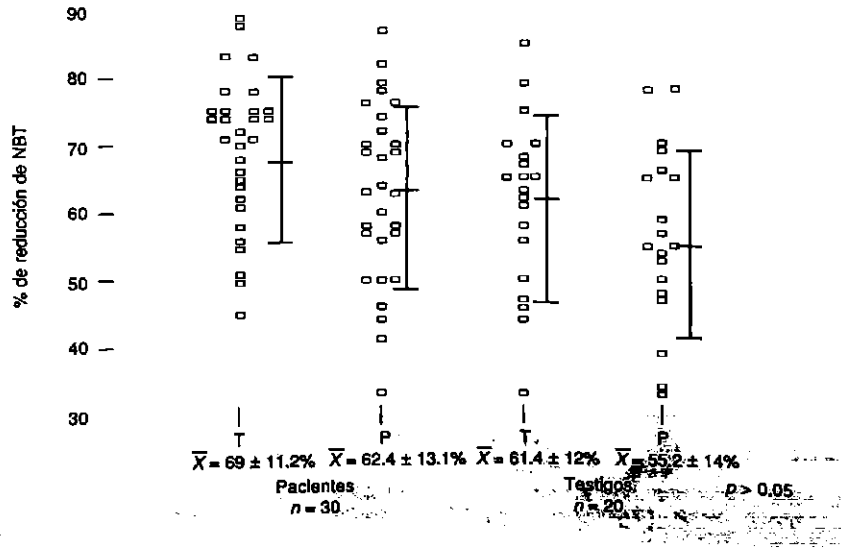
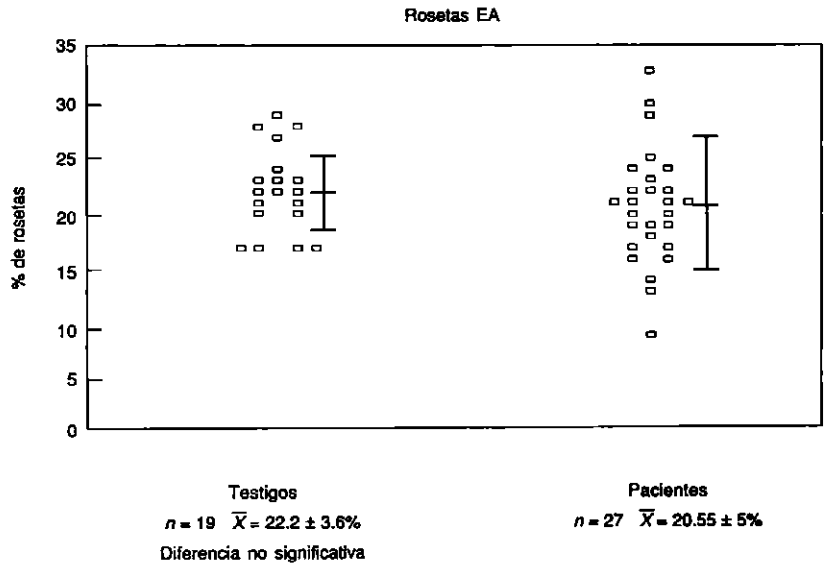
Los resultados indican que no hay diferencia entre los 19 individuos sanos del grupo testigo x = 22.2 ± 3.6% y los 27 enfermos analizados x = 20.5 ± 5%, la prueba estadística aplicada fue un análisis de varianza. Los datos se presentan en la figura 1.

**Reducción del NBT**

La reducción del NBT con células provenientes de 20 testigos y adicionando plasma autólogo se obtuvo 61.4 ± 12.6% y con plasma de 30 pacientes asmáticos 55.2 ± 14%; con células de pacientes y plasma de testigos se obtuvo 69 ± 11.2% y con plasma autólogo 64.2 ± 13.1%; se observa una ligera disminución de la fagocitosis con plasma de pacientes respecto al plasma de los testigos y fagocitan mejor las células de las personas sanas con plasma autólogo. La prueba de endocitosis sola, sin reducción del NBT se encuentra en valores del 1 a 2%. Los datos se resumen en el cuadro 2 y en la figura 2. No se obtuvo diferencia significativa entre ambas poblaciones comparadas.

**DISCUSIÓN**

El asma bronquial es un padecimiento respiratorio



crónico en cuya evolución intervienen múltiples factores que contribuyen para darle esa variabilidad en sus características y desarrollo.

Así, hablamos de alteraciones fisiológicas, inmunológicas, infecciosas, hormonales, neurológicas, psiquiátricas, infecciosas, ambientales y nutricionales, algunas de ellas muy complejas que han motivado múltiples líneas de investigación.

Dentro de la respuesta inmunitaria alterada se han reportado marcadores genéticos persistentes, defectos en el control de la producción de la inmunoglobulina IgE, respuesta alterada a alérgenos aéreos, deficiencias de IgA o de subclases de IgG, alteraciones en la inmunorregulación, etc.<sup>12-20</sup>

Consideramos que la función fagocítica es muy compleja y, por ende, la interpretación de los resultados de cualquier investigación debe estar sujeta a múltiples variables, a pesar de que la selección de los enfermos sea muy rigurosa.

La fagocitosis en los pacientes con asma bronquial seguramente está influenciada por diferentes factores, tanto genéticos como adquiridos. Se ha encontrado un déficit en esta función como un defecto congénito,<sup>7</sup> ser susceptible de sufrir alteraciones por las cantidades de histamina liberadas durante una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE<sup>21,22</sup> y por la misma formación de complejos inmunes de IgE.<sup>23</sup>

Al extrapolar lo anterior a nuestros resultados consideramos que el hecho de no encontrar alteraciones en esta función desde el punto de vista cualitativo en los enfermos estudiados no es patognomónico de no existir, sino que tal vez sea necesaria una selección más rigurosa de pacientes o aumentar el número de enfermos a estudiar, o bien que afortunadamente los fagocitos de estos pacientes no se encuentran alterados, no obstante todo el trabajo que tienen que desarrollar durante los repetidos encuentros con el alérgeno y la consiguiente liberación e interacción de los mediadores en el árbol bronquial.

#### Referencias

1. Abbas AK, Lichtman AF, Pober JS. *Inmunología Celular y Molecular*. México: Interamericana-Mc Graw-Hill, Healthcare Group. 1995:470-472.
2. Virella G, Goust JM, Fudenberg H. *Introduction to Medical Immunology*. New York and Basel: M. Dekker Inc., 1990:334-337.
3. Middleton EJ *et al*. *Allergy, Principles and Practice*. USA: The CV Mosby Co., 1993:434.
4. Lachmann PJ, Peters K, Rosen ES, Walport MJ. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford-London-Edimburgh: Blackwell Scientific Pub, 1993:932.
5. Biekman CW, Pearlman D. *Allergic Diseases of Infancy, Childhood and Adolescence*. Philadelphia-London-Toronto: WB Saunders C, 1980:112.
6. Johansson SGO. *Progress in Allergy and Clinical Immunology*. Seattle-Toronto-Bern-Göttingen: Hogrefe & Huber Pub, 1995; 3:211.
7. Samlter M, Talamge D. *et al*. *Immunological Diseases*. London: Little Brown and Co., 1988:1:763.
8. Malusiewicz R, Urbankowska B. The ability of granulocytes to engulf latex particles and *Staphylococcus aureus* in healthy children of parents with infectious asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1991;1:125-128.
9. Malusiewicz R, Grzybowski A, Urbankowska B. The ability of granulocytes to absorb latex particles and *Staphylococcus aureus* in patients hypersensitive to aspirin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992;2:141-145.
10. Bratchik AM, Kaladzhia V, Zorin V. Fibronectin and the phagocytic activity of the neutrophilic granulocytes in patients with different clinical variants of bronchial asthma. *Vrach-Delo*. 1992;6:83-85.
11. Grzybowski A, Malusiewicz R, Grzybowska K. The migration phagocytosis and reduction ability of granulocytes from skin infiltrations of patients with atopic asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994;4:18-22.
12. Aguilar D, Serrano E, Estrada S. Immune system evaluation in bronchial asthma. *Alergia* 1987;XXXIV:55-62.
13. Aguilar D, *et al*. Interleukins (ILS) in bronchial asthma. *Allergy & Clin Immunol News* 1994;2:296.
14. Aguilar D, González M, López K. Allergy, IgA deficiency and inheritance. *Ann Allergy* 1994;72:80.
15. Aguilar D. HLA and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:806.
16. Serrano E, Aguilar D, Pérez M, Estrada S. *T helper lymphocyte in patients with extrinsic chronic asthma*. 9th International Congress of Immunology; 1995:210.
17. Brostoff F, Mowbray J, Kapook A, Holowell S. Intrinsic asthma and HLA-W6. *Lancet* 1976;II:872-874.
18. Lehtre MP, Isenberg S, Hochron MS. Asthma and emotions. A review. *Asthma* 1993;30:1:521.
19. Geha Sr. Regulation of IgE synthesis in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:143-150.
20. Calderón E, Lockey RF. A possible role for adhesion molecules in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:852.
21. Patrone F *et al*. Reversal by cimetidine of histamine-induced inhibition of true chemotaxis in neutrophil polymorphonuclears. *Resp Exp Med (Berl)* 1980;176:201.
22. Sehgmann BE *et al*. Identification of two subpopulations of neutrophils using the antineutrophil antibody 31D8 and correlation with functional responsiveness (abstract).
23. Shinomiya SK, Mikawa H. Suppressive effect of IgE soluble immunocomplex on neutrophil chemotaxis. *Clin Exp Immunol* 1983;51:407.

# Agentes antituberculosos. Fármacos de segunda línea

CARLOS PÉREZ-GUZMÁN,<sup>\*,\*\*</sup> ALFREDO TORRES-CRUZ,<sup>\*,\*\*\*</sup> HÉCTOR VILLARREAL-VELARDE,<sup>\*\*,\*\*\*\*</sup>  
JUAN URUETA-ROBLEDO,<sup>\*\*,1</sup> CARMEN VILLAGRÁN-ROJAS,<sup>2</sup> GERARDO F. RICO-MÉNDEZ<sup>3</sup>

NOTA: por un error involuntario, el resumen de este trabajo apareció en el artículo: "Agentes antituberculosos. Nuevas alternativas farmacológicas", que se publicó en el número 2 de esta revista en las páginas 41 a 47.

Los agentes antituberculosos de segunda línea son aquellos que se utilizan como alternativa en casos de tuberculosis resistente a los antituberculosos de primera línea, los cuales ya fueron analizados en la primera parte de esta revisión.<sup>0</sup> Se considera a los fármacos de segunda línea con menor actividad contra el *Mycobacterium tuberculosis*, con mayor toxicidad e incluso algunos con mayor costo, dado que los regímenes en los que se recomiendan son por lo general más prolongados.

En esta sección se tratará de describir cada uno de los antituberculosos de segunda línea, con la finalidad de conocer aún más este grupo de antituberculosos y así prescribirlos en forma adecuada, dado que un mal régimen termina siempre en un fracaso terapéutico. Entre los fármacos considerados de segunda línea se encuentran el ácido-paraaminosalicílico (PAS), la clofazimina, etionamida, cicloserina, capreomicina; aminoglucósidos como la kanamicina y amikacina, y existen nuevas alternativas, como son las fluoroquinolonas, principalmente la ciprofloxacina y ofloxacina; macrólidos como la roxitromicina,

claritromicina y azitromicina; derivados de la rifamicina como la rifabutina y rifapentina, así como otros con menor actividad, como la amoxicilina con clavulanato.

## ÁCIDO PARAAMINOSALICÍLICO

### Química

El ácido paraaminosalicílico (PAS) fue desarrollado en 1946 por Lehmann;<sup>1-3</sup> es un análogo estructural del ácido paraaminobenzoico,<sup>4</sup> se encuentra como un polvo blanco, soluble en agua y en alcohol, tiene una pKa de 3.2. El aminosalicilato sódico se presenta como un polvo color crema, inodoro y cristalino con sabor salado y es soluble en agua y en menor grado en alcohol. Cada gramo de salicilato sódico contiene 4.7 mEq de sodio.<sup>2-4</sup>

Está comercialmente disponible en forma de gránulos diseñados para liberación gradual.

### Estabilidad

Es una sal que se deteriora rápidamente cuando se expone a la humedad, calor o luz; su deterioro se puede observar mediante la decoloración a un tono café oscuro o morado, lo que indica que el fármaco en estas condiciones debe desecharse.

### Espectro

El PAS es altamente activo contra el *M. tb* (*Mycobacterium tuberculosis*), con una concentración mínima inhibitoria de 0.5 a 2.0 µg/ml. No se ha observado actividad contra otras micobacterias, en especial contra *Mycobacterium avium*.<sup>2,5,6</sup>

### Mecanismo de acción

Este fármaco es considerado como bacteriostático,<sup>6,9</sup>

\* Consulta Externa de Neumología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, DF.

\*\* Departamento de Neumología, Hospital General Centro Médico La Raza, IMSS, México, DF.

\*\*\* Servicio de Neumología, Hospital General Regional 72, IMSS, México, DF.

\*\*\*\* Jefe del Departamento de Neumología, Hospital General Manuel Gea González, México, DF.

<sup>1</sup> Jefe de Urgencias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, DF.

<sup>2</sup> Servicio de Urgencias, Hospital General Regional 72, IMSS, México, DF.

<sup>3</sup> Jefe del Departamento de Neumología, Centro Médico La Raza, IMSS, México, DF.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Carlos Pérez Guzmán, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Tlalpan 4502, CP 14080, México, DF, México.

aunque algunos lo catalogan como con una actividad bactericida débil<sup>5</sup> y su mecanismo de acción es similar al de las sulfas, previniendo la síntesis de ácido fólico en organismos sensibles y bloqueando la conversión del ácido aminobenzoico a ácido dihidrofólico.<sup>2,5</sup> La actividad del PAS puede ser inhibida con ácido aminobenzoico.

#### Resistencia

Se ha observado resistencia natural y adquirida al ácido paraaminosalicílico tanto *in vivo* como *in vitro*, y la resistencia se ve favorecida cuando se administra en un régimen incompleto; no se ha observado resistencia cruzada entre este fármaco y otros antituberculosos hasta el momento, aunque se desarrolla la resistencia más lentamente que con otros antituberculosos como estreptomycin.<sup>4</sup>

#### Absorción

El ácido paraaminosalicílico y el salicilato sódico se absorben adecuadamente en el tracto gastrointestinal, aunque el salicilato sódico se absorbe con mayor rapidez que el mismo ácido. La capa entérica protege la decarboxilación del PAS a m-aminofenol en el medio ácido, el cual es un hepatotóxico. El tiempo medio para lograr su pico máximo de concentración sérica (9-35 µg/ml) es de seis horas. Las dos terceras partes del PAS son metabolizadas en el hígado, mientras que el resto del fármaco se elimina por vía urinaria junto con los metabolitos formados en el hígado.<sup>3,6</sup>

#### Distribución

El PAS se une a las proteínas plasmáticas en un 50-73%, por lo que en pacientes con hipoproteinemía esta unión se ve reducida. El PAS se distribuye ampliamente en varios tejidos, así como en líquidos corporales, como el peritoneal, pleural y sinovial en concentraciones similares a las séricas.<sup>5</sup> No se ha reportado que cruce la barrera hematoencefálica en pacientes con meninges no inflamadas, pero en casos de meninges con edema se ha reportado un 10-50% de los niveles séricos.<sup>2,4</sup> Tampoco se ha informado que cruce la barrera placentaria, y a nivel de leche materna y secreción biliar se logran determinar pequeñas concentraciones de la droga.

#### Eliminación

La vida media plasmática del PAS es de aproximadamente una hora; la concentración plasmática es insignificante cuatro a cinco horas después de una sola dosis convencional; dicha concentración prácticamente no se ve afectada en caso de falla renal o hepática, sin embargo, la vida media de los metabolitos inactivos se puede ver incrementada.<sup>4,5</sup>

El ácido salicílico es acetilado en la mucosa intestinal e hígado, dando como metabolitos la N acetil-p-ácido aminosalicílico y ácido p-aminosalicílico. Los metabolitos, así como el PAS, son excretados por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral de 4 g de PAS se obtienen concentraciones plasmáticas máximas de 75 µg/ml en dos horas;<sup>8,9</sup> cerca de 77% es excretado por la orina dentro de las 24 horas siguientes y 56% es excretado como metabolito acetilado.<sup>1</sup> El PAS y el metabolito acetilado se acumulan en pacientes con falla renal.<sup>3,6</sup> El PAS se puede eliminar mediante diálisis.

#### Efectos adversos

Dentro de los efectos adversos del PAS o su sal predominan los síntomas gastrointestinales,<sup>2,3,10,11</sup> entre los que destacan dolor abdominal, náusea, vómito, odinofagia, diarrea y anorexia; en ocasiones los síntomas pueden ser tan severos que es necesaria la suspensión del fármaco; estos síntomas pueden disminuir con la administración simultánea de alimentos. En raras ocasiones se ha reportado malabsorción de cianocobalamina, ácido fólico, hierro y lípidos, por lo que es conveniente la administración de suplementos de éstos, cuando la ingestión del antituberculoso se prolongue más de un mes.

Las reacciones de hipersensibilidad se han reportado, en 5 a 10%,<sup>2,7,11</sup> la presencia de fiebre elevada en forma de espigas intermitentes, prurito, vasculitis, exantemas de varios tipos, dermatitis exfoliativa, dolor articular, eosinofilia, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia; puede desarrollarse hepatitis e ictericia en los primeros tres meses de tratamiento. También se han reportado ocasionalmente como efectos secundarios síndrome de Löeffler, síndrome de mononucleosis infecciosa-*like*, síndrome linfoma-*like*, encefalopatía, hipoglucemia, pericarditis, neuritis óptica, hipoprotrombinemia, reacciones

psicóticas, hipokalemia, acidosis, cristaluria, albuminuria y bocio sin mixedema.

Cabe señalar que en pacientes con deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa es posible observar anemia hemolítica y hematuria.<sup>2,4,5</sup>

#### Precauciones y contraindicaciones

Los pacientes bajo tratamiento antituberculoso con PAS deben ser objeto de vigilancia médica durante los primeros tres meses de tratamiento con el fin de valorar posibles reacciones adversas y en caso necesario suspender la ingestión.

En pacientes con enfermedad ácido-péptica, insuficiencia hepática o insuficiencia renal debe valorarse adecuadamente el uso del PAS o su sal. Este fármaco está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al PAS o sus congéneres. Puede haber hipersensibilidad cruzada con la isoniacida y rifampicina cuando se administran en forma conjunta.<sup>2</sup>

En el embarazo no se ha determinado su seguridad.

#### Interacciones con otros fármacos

El PAS disminuye la absorción y los niveles séricos de la rifampicina; también parece reducir la velocidad de acetilación de la isoniacida, aunque la repercusión clínica no es de importancia.

El probenecid logra incrementar los niveles séricos del PAS, aunque hasta el momento no hay importancia clínica al respecto. La difenhidramina altera la absorción a nivel gastrointestinal y los niveles séricos del PAS.

El PAS disminuye la absorción gastrointestinal de la digoxina hasta en 20%, por lo que se deben hacer determinaciones de niveles séricos de digoxina para evitar la subutilización del cardiotónico. Cuando se utiliza en conjunto con anticoagulantes orales, el PAS incrementa los efectos hipoprotrombinémicos, aumentando el riesgo de sangrados, por lo que es indispensable ajustar las dosis de los anticoagulantes.<sup>3,4,5</sup>

#### Dosis y administración

El PAS se administra por vía oral, en ocasiones como sustituto del etambutol, dado su bajo costo, y puede administrarse a pacientes de cualquier edad; se encuentra disponible en tabletas de 500 a 1,000 mg, por lo cual requiere 20 a 24 tabletas diarias para brindar

la dosis necesaria;<sup>2,8</sup> los gránulos están cubiertos de una capa entérica que los protege del medio ácido, el cual se degrada al tener contacto con un pH neutro. Los gránulos pueden administrarse con alimentos ácidos<sup>7</sup> tales como jugos, yogur o frutas como naranja y manzana, jitomate o uva, dado que la capa entérica es capaz de permanecer sin degradarse durante dos horas con estos alimentos.<sup>5</sup>

La dosis recomendada en la tuberculosis es de 12 g,<sup>7</sup> como dosis total diaria, dividida en tres dosis, aunque algunos sugieren dos;<sup>10</sup> puede también prescribirse a 150-200 mg/kg tanto en adultos como en niños, sin exceder 12 g. Cuando se utiliza el aminosalicilato sódico se debe incrementar la dosis en 38% para obtener una cantidad equivalente de PAS,<sup>9</sup> aunque se puede administrar a 150 mg/kg diarios dividida en cuatro dosis.<sup>4,5</sup>

#### TIACETAZONA

##### Química

La tiacetazona fue propuesta como antituberculoso en 1946;<sup>12</sup> es un fármaco barato y sólo se encuentra disponible en algunos países, generalmente con economías pobres.

##### Espectro

Se considera a este fármaco como un antituberculoso bacteriostático,<sup>7,8</sup> aunque algunos le han encontrado una actividad bactericida débil, sobre todo a nivel del *M. tuberculosis* y en menor grado en *M. avium*.<sup>12</sup>

La concentración mínima inhibitoria para *M. tuberculosis* es de 0.08-1.2 µg/ml y 0.02-0.15 µg/ml para *M. avium*.<sup>3</sup>

##### Mecanismo de acción y de resistencia

El mecanismo de acción de la tiacetazona aún se desconoce.

##### Distribución y eliminación

La tiacetazona se absorbe adecuadamente en el tracto gastrointestinal, logrando sus niveles séricos máximos entre cuatro y cinco horas después de su administración.

Se une a proteínas plasmáticas en 30% de la dosis administrada y su vida media es de 12 h.



Sus metabolitos principales son p-aminobenzaldehído-tiosemicarbazona y el ácido p-acetilamino-benzoico. El 20% del fármaco se excreta sin cambios en la orina.

#### Efectos adversos

Dentro de los efectos adversos más frecuentes de la tiacetazona se encuentran los de origen gastrointestinal, menos frecuentemente a nivel del sistema nervioso central y alteraciones hemáticas principalmente. Es importante señalar que en los pacientes con seropositividad para el virus de inmunodeficiencia humana estas reacciones son más importantes.<sup>3,8</sup>

**Efectos gastrointestinales.** Un 10% de los pacientes que se encuentran con un régimen antituberculoso en que se incluya la tiacetazona pueden presentar anorexia, malestar abdominal, náusea y vómito.<sup>3,7,8</sup>

**Efectos a nivel del sistema nervioso central.** Los efectos colaterales de la tiacetazona a nivel del sistema nervioso central son principalmente cefalea y mareo.

**Efectos varios.** Es posible que en algunos pacientes se desarrollen reacciones de hipersensibilidad, como agranulocitosis y trombocitopenia. A nivel de la piel puede haber *rash* en 3.9%, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica con muerte subsecuente; también puede aparecer hepatotoxicidad, hipoacusia e ictericia.<sup>3,7,8,13-16</sup>

#### Interacciones con otros fármacos

La tiacetazona es capaz de potenciar el efecto tóxico vestibulococlear cuando se administra junto con la estreptomina; así mismo, la administración conjunta de isoniácida y tiacetazona es capaz de incrementar el riesgo de hepatotoxicidad.<sup>3,8</sup>

#### Dosis y administración

La tiacetazona se administra por vía oral a una dosis de 2.5 mg/kg, sin exceder 150 mg diarios; esta dosis es la misma tanto para adultos como para niños. Para la administración de la tiacetazona se sugiere que sea mediante dosis diarias, ya que no se ha establecido que las dosis intermitentes sean útiles para el tratamiento de la tuberculosis.<sup>7,8</sup>

#### Precauciones

Es importante tomar en consideración que los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana no deben tener un régimen antituberculoso en el que se incluya a la tiacetazona, dado que tienen mayor susceptibilidad para desarrollar reacciones de hipersensibilidad con este fármaco.<sup>3,8</sup>

#### CLOFAZIMINA

##### Química

La clofazimina es una rimiufenazina<sup>7,16</sup> análoga de la fenazina que se utiliza desde 1962 por su actividad antiinflamatoria y antimicobacteriana.<sup>3,17</sup> Es un derivado de la iminofenazina y su color generalmente es rojo, aunque éste puede variar. Ésta se presenta como polvo café-rojizo, fino; es altamente hidrofóbica y casi insoluble en agua; la solubilidad de la clofazimina en alcohol es de 1 mg/ml a temperatura ambiente.<sup>5,4</sup>

La droga está comercialmente disponible en forma de cápsulas, que contienen el fármaco suspendido en cera aceitosa.<sup>5</sup>

##### Estabilidad

Las cápsulas deben almacenarse en recipientes cerrados a una temperatura inferior a 30°C, protegidas de la humedad; su caducidad es cinco años después de su producción.<sup>5</sup>

##### Espectro

Se reporta con actividad contra varios tipos de micobacteria, como el *M. leprae*, *M. tuberculosis*, *M. avium-intracelulare*, *M. bovis*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae* y *M. ulcerans*.<sup>18</sup>

El *M. tuberculosis in vitro* es inhibido a concentraciones de 0.01-3.3 µg/ml, dependiendo del pH del medio.<sup>7,2,17</sup>

##### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la clofazimina aún no está claramente definido, aunque parece ser que bloquea la replicación y crecimiento de la micobacteria después de su unión a ella, por inhibición de la transcripción; aparentemente la unión es a nivel del DNA en

la secuencia de guanina. Se considera un débil bactericida en contra del *M. tb* y bacteriostático contra otras micobacterias.<sup>3,4,7</sup>

#### Mecanismo de resistencia

Se ha reportado resistencia en casos raros contra *M. leprae*, aunque contra *M. tb* no hay reportes aún.<sup>5</sup>

#### Absorción

La absorción de la clofazimina es incompleta en el tracto gastrointestinal, teniendo un grado muy variable entre diferentes individuos, desde 20% en forma de cristales hasta 40-70% en suspensión microcristalina en base de cera aceitosa.<sup>5</sup> Esto también es modificado por factores como el tamaño de la partícula, dosis administrada y la presencia de alimento en el tubo digestivo, ya que éste incrementa su absorción hasta en 60%, comparado con la ingestión en ayunas.

La concentración sérica máxima posterior a la ingestión oral es entre 4 y 12 horas después de la dosis, y su nivel estable sérico se lleva a cabo después de 30 días de tratamiento.<sup>5</sup>

#### Distribución

La clofazimina es altamente lipofílica y se distribuye en tejidos, principalmente el adiposo y en células del sistema reticuloendotelial, ya que se concentra en los macrófagos.<sup>16</sup> No se ha reportado su presencia en el cerebro o en el líquido cefalorraquídeo, cruza la barrera placentaria y también se logra encontrar en la leche materna.<sup>3,5</sup>

#### Eliminación

La eliminación de la clofazimina se lleva a cabo ocho días después de aplicar una sola dosis, pero cuando se han administrado múltiples dosis, puede tardar hasta 70 días. Es posible encontrar la droga en la piel y en los ganglios linfáticos hasta cuatro años después de su suspensión.<sup>5</sup>

La droga parece eliminarse sin cambios y ésta es parcialmente metabolizada, produciendo tres metabolitos, uno derivado de la dehalogenación, otro por deaminación hidrolítica y otro derivado de la hidratación por glucurónido.<sup>3</sup>

Se elimina principalmente en las heces y por vía biliar.

#### Efectos adversos

La clofazimina es generalmente bien tolerada a dosis de 100 mg diarios o menos, aunque se han comunicado efectos colaterales relacionados con la dosis.<sup>5</sup>

**Efectos dermatológicos.** Se puede desarrollar una hiperpigmentación de la piel en 75-100% de los pacientes bajo este tratamiento; generalmente es mayor en las zonas expuestas al sol, y es más frecuente en pacientes de piel delgada.

Los cambios de coloración se observan entre una y cuatro semanas después del inicio del tratamiento y desaparecen gradualmente entre 6-12 meses después de la suspensión de la clofazimina. Puede también desarrollarse resequeidad de la piel en 38%, principalmente en antebrazos y piernas, prurito, dermatitis seborreica, eritrodermia, eritema multiforme, erupciones acneiformes y fototoxicidad hasta en 5% de los casos.<sup>5</sup>

**Efectos oculares.** A nivel ocular la conjuntiva, córnea y secreción lagrimal pueden hasta en 57% de los casos adquirir una coloración café rojiza; así mismo, en 2% de los casos se puede producir sequedad conjuntival, prurito ocular, ardor y sensación de quemadura.<sup>3</sup>

**Efectos gastrointestinales.** Los efectos a nivel del tracto digestivo parecen estar relacionados con la dosis y son más frecuentes en quienes ingieren más de 100 mg diarios. Dentro de los efectos colaterales observados se incluye el dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, hasta en 60% de los casos y en casos raros, hasta del 1%, puede observarse anorexia, pérdida ponderal, constipación, oclusión intestinal, hemorragia gastrointestinal, infarto esplénico y enteritis eosinofílica.<sup>5</sup>

**Efectos en el SNC.** Son poco frecuentes las alteraciones secundarias de la clofazimina a nivel del SNC; en menos de 1% de quienes la ingieren se presentan mareo, fatiga, cefalea, neuralgia, disgeusia. En casos raros se puede observar depresión y ansiedad secundaria a la decoloración de la piel.<sup>5</sup>

**Efectos varios.** Se han reportado, entre otros efectos colaterales, eosinofilia, anemia, hipocalcemia, aumento en la velocidad de sedimentación eritrocitaria, incremento en los niveles séricos de albúmina, bilirrubina y aminotransferasas en menos de 1%. Con menor frecuencia tromboembolias, cistitis, do-

lor óseo, edema, fiebre, linfadenopatías, dolor vascular, hepatitis, ictericia y hepatomegalia.<sup>5</sup>

#### **Carcinogénesis y contraindicaciones**

En el momento actual no hay reportes que determinen la posibilidad de efectos carcinogénicos de la clofazimina, así como tampoco hay por ahora contraindicaciones para su uso.

La clofazimina cruza la barrera placentaria, sin haberse encontrado alteraciones en los productos posteriores a la ingestión del fármaco. Se puede hallar la presencia de clofazimina en la leche materna, por lo que se sugiere no administrarla durante la lactancia para evitar la hiperpigmentación de la piel del lactante.

No hay por el momento datos acerca de la sobredosis de este fármaco.<sup>5</sup>

#### **Interacciones con otros fármacos**

Se ha reportado que cuando hay administración conjunta de clofazimina, dapsona y rifampicina, puede verse afectada la absorción de esta última.<sup>3</sup>

#### **Dosis y administración**

La clofazimina debe administrarse por vía oral; la dosis recomendada para el género *Mycobacterium* debe ser de 100 a 300 mg diarios en adultos, y en niños de 1-2 mg/kg/día.<sup>4</sup>

### **CICLOSERINA**

#### **Química**

La cicloserina fue sintetizada en 1954; es un D-4-amino-3-isoxazolidona, análogo estructural de la D-alanina -la cual fue aislada en 1955 para ser sintetizada más tarde; es un antibiótico derivado de *Streptomyces orchidaceus* o *Streptomyces gariphallus*; también se puede producir sintéticamente.<sup>2,3,6,9</sup>

La cicloserina se puede encontrar como un polvo cristalino, higroscópico; es soluble en agua.<sup>6,8</sup>

#### **Estabilidad**

La cicloserina se deteriora al absorber agua y se destruye con un pH neutro o ácido. Debe almacenarse en recipientes bien cerrados a temperaturas inferiores a 40°C.<sup>6</sup>

#### **Espectro**

La cicloserina es considerada un bacteriostático débil, activo contra el *M. tuberculosis*, *M. bovis* y algunas cepas del *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. avium*, *M. smegmatis* y *M. intracelulare*.

La concentración mínima inhibitoria es de 5-30 µg/ml para la mayor parte de las micobacterias.<sup>6,9</sup>

#### **Mecanismo de acción**

La cicloserina puede ser bactericida o bacteriostático de acuerdo con la dosis utilizada y la susceptibilidad de los organismos. Su mecanismo de acción es inhibir en forma temprana la síntesis de la pared celular mediante inhibición de la alanina racemasa y la D-alanina-D-alanina sintetasa de los organismos sensibles por antagonismo con D-alanina.<sup>2,3,6,7,9,19</sup>

#### **Mecanismo de resistencia**

El mecanismo de resistencia se cree que sean alteraciones cromosómicas. Es posible observar resistencia natural y adquirida con este fármaco. No se ha encontrado resistencia cruzada con otros antituberculosos.<sup>6,19</sup>

#### **Absorción**

La cicloserina se absorbe por la vía gastrointestinal en 70-90%; su concentración máxima en plasma se alcanza entre dos y tres horas después de haberla ingerido. Es posible que se acumule en los primeros tres días de ingestión en pacientes con función renal normal.<sup>2,3,6,9</sup>

#### **Distribución**

La cicloserina es ampliamente distribuida en los tejidos y líquidos corporales, como pleural, peritoneal y sinovial, en concentraciones similares a las plasmáticas; también es posible observar concentraciones del fármaco en bilis, esputo y tejido linfático; a nivel del líquido cefalorraquídeo las concentraciones pueden ser de 50-80% de las séricas, lo que se incrementa en pacientes con inflamación meníngea. La cicloserina no se une a las proteínas plasmáticas; se reporta que cruza la placenta y se puede encontrar en la leche materna.<sup>3,6,8</sup>

#### **Eliminación**

La vida media de la cicloserina es de 10 horas en

pacientes con función renal normal, la que en caso de estar alterada incrementa la vida media.

La cicloserina se elimina principalmente por vía renal dentro de las primeras 72 horas de haberla administrado, siendo la mayor excreción en las primeras dos horas; también se logra excretar una pequeña cantidad en las heces.<sup>6,8</sup>

#### Efectos adversos

Los principales efectos adversos de la cicloserina se ejercen en el sistema nervioso; se relacionan estos efectos con la dosis del fármaco administrada, y se desarrollan generalmente en las dos primeras semanas de tratamiento. El paciente puede presentar mareo, somnolencia, cefalea, letargia, depresión, tremor, disartria, hiperreflexia, parestesias, nerviosismo, ansiedad, vértigo, confusión y desorientación, con pérdida de la memoria, convulsiones clónicas e incluso coma. El alcohol favorece estos síntomas.<sup>2,3,4,6</sup>

Los efectos secundarios producidos por la cicloserina pueden ser prevenidos y manejados con piridoxina, 100-300 mg diarios a dosis divididas.<sup>8</sup>

En raras ocasiones se presentan reacciones de hipersensibilidad, como *rash* y fotosensibilidad, disritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, elevación de las aminotransferasas, deficiencia de cianocobalamina y ácido fólico, anemia megaloblástica y sideroblástica.<sup>5</sup>

#### Contraindicaciones

La dosis de la cicloserina debe dirigirse a mantener los niveles séricos por debajo de 30 µg/ml con el fin de evitar los efectos secundarios. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe ajustarse de acuerdo con la depuración de creatinina y no debe darse cuando se trate de insuficiencia renal terminal.<sup>6</sup>

No debe administrarse en pacientes con el antecedente de epilepsia, depresión mental, ansiedad severa o psicosis, así como en alcohólicos y en pacientes con hipersensibilidad al fármaco.

Aún no se establece la seguridad de su uso en pacientes pediátricos, aunque ya se ha utilizado en ellos.

No hay estudios que definan con certeza sus riesgos durante el embarazo y la lactancia; se debe valorar riesgo-beneficio antes de indicarla en estas pacientes.<sup>5</sup>

#### Carcinogénesis y mutagenicidad

La cicloserina no ha mostrado aún efectos mutagénicos en las pruebas realizadas utilizando DNA, ni tampoco hay estudios concluyentes sobre su efecto carcinogénico.<sup>5</sup>

#### Toxicidad aguda

La dosis letal en humanos no se conoce, pero la toxicidad aguda puede presentarse con más de 1 g y la crónica con la administración de más de 500 mg diariamente.

Las manifestaciones clínicas son a nivel del sistema nervioso central, con la presencia de cefalea, vértigo, confusión, hiperirritabilidad, parestesias, disartria, psicosis, convulsiones e incluso coma.

El tratamiento de la sobredosis de cicloserina es con lavado gástrico, la administración de piridoxina y en caso necesario hemodiálisis.<sup>8</sup>

#### Interacciones con otros fármacos

El efecto de la cicloserina a nivel de sistema nervioso central puede verse incrementado al utilizar conjuntamente la isoniacida y la etionamida.<sup>2</sup> La cicloserina inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína, con lo que se incrementan los niveles séricos de ésta, ocasionando toxicidad, por lo que debe ajustarse la dosis en caso de administrar ambas.<sup>3,7</sup>

#### Dosis

La cicloserina se administra por la vía oral en dosis divididas; se recomienda que esta dosis sea de 500-1,000 mg; las primeras dos semanas se debe administrar a una dosis de 250 mg cada 12 h; también puede administrarse a 15-20 mg/kg/día sin sobrepasar 1 g diario; en los pacientes pediátricos la dosis utilizada es de 10-20 mg/kg/día dividida en dos dosis.<sup>3,6,8,9</sup>

#### CAPREOMICINA

##### Química

El sulfato de capreomicina se aisló en 1960; es un antibiótico polipéptido derivado del *Streptomyces capreolus*.<sup>2,4,6,8,9</sup>

Esta droga es un complejo de cuatro componentes microbiológicamente activos conocidos, como ca-

preomicina IA, IB, IIA y IIB. El compuesto que se utiliza en la clínica es el que contiene IA y IB.<sup>6</sup>

La capreomicina está comercialmente disponible como una sal en forma de polvo blanco amorfo soluble en agua.<sup>2,4,8</sup>

#### **Estabilidad**

El sulfato de capreomicina debe almacenarse a temperaturas inferiores a 40°C, preferentemente entre 15-30°C. Después de la reconstitución del polvo estéril, éste debe almacenarse entre 2-8°C.<sup>5</sup>

#### **Espectro**

El espectro bacteriostático de la capreomicina abarca básicamente *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii* y *M. avium*. La concentración mínima inhibitoria varía según el medio de cultivo; así, en el medio Lowenstein Jensen es de 1-25 mcg/ml.<sup>9</sup>

#### **Mecanismo de acción y de resistencia**

En la actualidad aún se desconoce el mecanismo de acción del sulfato de capreomicina, así como el mecanismo de resistencia; sin embargo, se sabe que tiene una acción bacteriostática.

La resistencia a este polipéptido puede ser natural o adquirida y se ha reportado resistencia cruzada en forma parcial entre la kanamicina y la capreomicina.<sup>6,9</sup>

#### **Absorción, distribución y eliminación**

El sulfato de capreomicina no se absorbe por el tracto gastrointestinal, por lo cual su administración es por vía intramuscular. La concentración sérica máxima se logra entre una y dos horas posterior a la administración.<sup>2,7,8</sup>

Con respecto a la distribución, no hay datos acerca de ésta a nivel de tejidos y líquidos corporales, así como tampoco se conoce su capacidad de atravesar la barrera placentaria ni su concentración en leche materna.<sup>5</sup>

La vida media de la capreomicina en pacientes con función renal normal es de cuatro a seis horas, cifra que se modifica de acuerdo con las alteraciones que ocurran en ella.

La eliminación del sulfato de capreomicina es a través de la filtración glomerular, aunque también

se ha encontrado en vía biliar. El 57% de la dosis total de capreomicina se elimina dentro de las primeras 24 horas después de la administración.<sup>8</sup>

#### **Efectos adversos**

Los efectos adversos más importantes de la capreomicina son a nivel del octavo par craneal, tanto en su rama coclear como vestibular y a nivel renal.<sup>2,6,8</sup>

Dentro de las alteraciones vestibulococleares se encuentran pérdida de la agudeza auditiva, cefalea, *tinnitus* y vértigo.

A nivel del sistema renal hay necrosis tubular, elevación del nitrógeno ureico, disminución de la depuración de creatinina, proteinuria, eritrocituria y leucocituria. La alteración renal puede ser reversible al suspender la capreomicina; sin embargo, en raras ocasiones se presenta nefritis tóxica fatal. En los pacientes geriátricos se incrementa la posibilidad de daño renal.

Como efectos adversos menos frecuentes puede desarrollarse leucocitosis o leucopenia y eosinofilia, así como trombocitopenia; alcalosis, hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.

Dentro de los efectos locales puede haber dolor, induración, hemorragia y absceso estéril en el sitio de aplicación de la capreomicina.

En ocasiones también se observan reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, fiebre y *rash*.<sup>5</sup>

#### **Contraindicaciones**

La capreomicina debe administrarse con precaución en pacientes geriátricos con daño renal y vestibulococlear previo. En niños aún no se ha determinado su inocuidad.

En el embarazo y en la lactancia aún no se ha establecido su seguridad, por lo que se debe valorar antes de usarla.<sup>2</sup>

#### **Toxicidad aguda**

Puede producirse toxicidad aguda, sobre todo a nivel vestibulococlear y renal, así como alteraciones electrolíticas.<sup>4</sup>

El tratamiento en estos casos es mantener una diuresis mínima de 3-5 ml/kg por hora y en caso de no lograrse, la hemodiálisis es un recurso adecuado.<sup>5</sup>

**Interacciones con otros fármacos**

Los efectos adversos pueden verse incrementados cuando se asocia la capreomicina a otros fármacos nefrotóxicos y ototóxicos, como los aminoglucósidos, colistina, polimixina B, vancomicina, anfotericina B, etc., por lo que deben evitarse estas asociaciones.<sup>5</sup>

**Dosis**

La dosis recomendada de la capreomicina es de 1 g diario de 60 a 120 días, seguido de 1 g dos a tres veces por semana; la dosis no debe exceder 20 mg/kg/día. En pacientes con insuficiencia renal la dosis de capreomicina debe ajustarse de acuerdo con la tasa de filtración glomerular.<sup>6-9</sup>

**AMINOGLUCÓSIDOS**

Dentro de los aminoglucósidos con actividad antituberculosa, además de la estreptomina, se cuenta con la kanamicina y amikacina en menor grado, los que serán revisados a continuación.

**Química**

Los aminoglucósidos son llamados así dada su estructura glicosídica unida a aminoazúcares. Los aminoglucósidos son compuestos que se encuentran en forma de policationes a un pH fisiológico.<sup>20-22</sup> Son altamente solubles en agua y todos están disponibles en forma de sulfatos.

La kanamicina fue sintetizada en 1957 a partir del *Streptomyces kanamyceticus*.<sup>6,20</sup> A partir del *S. kanamyceticus* se derivan tres tipos de kanamicinas: A, B, C; la kanamicina es prácticamente una kanamicina A pura.<sup>8,20</sup>

La amikacina es un derivado semisintético de la kanamicina A.<sup>20-22</sup>

**Estabilidad**

La kanamicina es muy estable tanto al calor como a los agentes químicos; es soluble en agua y resistente tanto a ácidos como álcalis, con un pH entre 2.0 y 11.0.

**Espectro**

Los aminoglucósidos son considerados antibióticos de amplio espectro.<sup>20</sup>

La concentración mínima inhibitoria de la kanamicina para *M. tb* es de 10 mcg/ml.<sup>4</sup>

La amikacina es altamente bactericida contra *M. tb*; su concentración mínima inhibitoria para éste es de 4-8 mcg/ml.<sup>7</sup>

**Mecanismo de acción**

Se considera que el mecanismo de acción de la kanamicina y amikacina es el mismo que comparten todos los aminoglucósidos: actúan directamente en el ribosoma bacteriano a nivel de la subunidad 30s, formando un complejo incapaz de iniciar la polimerización aminoácida y ocasionando mutaciones del código genético; inhiben la síntesis proteínica, causan modificaciones en el sodio, potasio y otros constituyentes bacterianos, e interfieren con la traslación del mensaje génico.<sup>8,20-22</sup> Se ha observado que los aminoglucósidos inhiben los mecanismos oxidativos del *M. tb*.

**Mecanismo de resistencia**

El mecanismo de resistencia de la kanamicina y amikacina es a nivel de la modificación de las enzimas;<sup>23</sup> se ha reportado resistencia cruzada entre kanamicina y amikacina, kanamicina y estreptomina.

**Distribución y eliminación**

La concentración sérica máxima de la amikacina se obtiene después de 30 a 60 minutos de haberse aplicado parenteralmente.<sup>7, 21, 22</sup>

Al igual que todos los aminoglucósidos, la kanamicina y amikacina se absorben muy poco, alrededor del 1% posterior a su administración oral, por lo que se prefiere la vía parenteral. Se distribuyen adecuadamente en todos los tejidos, con excepción de tejido nervioso, óseo y adiposo.<sup>20</sup>

**Efectos adversos**

Dentro de los efectos adversos de la kanamicina y amikacina, al igual que la estreptomina, están las afectaciones al sistema vestibulococlear, principalmente a la audición para las altas frecuencias; estos efectos colaterales se relacionan con la edad avanzada, tratamiento previo con algún otro aminoglucósido y sobredosis de estos fármacos.<sup>7, 8, 21, 22</sup>

La nefrotoxicidad es también un efecto adverso de los aminoglucósidos, la cual es dependiente de la dosis y generalmente es reversible después de la suspensión del fármaco.<sup>7,8,21,22</sup>

La amikacina es menos ototóxica que la kanamicina y su mayor efecto colateral es nefrotoxicidad.<sup>7,8,20</sup>

#### Precauciones

Se debe valorar la administración de estos aminoglucósidos en pacientes con daño renal o vestibuloclear previo, por lo que se sugiere que durante el tratamiento con estos fármacos se realice un monitoreo audiológico y renal. La dosis indicada de amikacina y kanamicina deberá modificarse de acuerdo con la tasa de filtración glomerular para evitar más daño.<sup>7,8,20</sup>

#### Dosis y vía de administración

Los aminoglucósidos se administran por vía parenteral y la dosis recomendada para la kanamicina es de 15-30 mg/kg/día, con un máximo de 1 g IM; para la amikacina es de 15 mg/kg/día, ambas a diario, ya sea por vía intravenosa o intramuscular. La kanamicina tiene menor difusión como fármaco en tuberculosis, ya que su mayor uso es en la micobacteriosis por *M. avium*.<sup>7,8,21,22</sup>

#### ETIONAMIDA

##### Química

La etionamida es un antituberculoso sintético derivado del ácido etilisonicotínico que fue sintetizado en 1952. Este fármaco se encuentra como un polvo cristalino amarillo brillante y es ligeramente soluble en agua y altamente soluble en alcohol.<sup>3,9</sup>

##### Estabilidad

Las tabletas de etionamida deben almacenarse en recipientes bien cerrados a temperaturas inferiores a 40°C, preferentemente entre 15-30°C.<sup>5</sup>

##### Espectro

La etionamida es un fármaco bacteriostático altamente específico contra el género *Mycobacterium*; entre éstos, *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii* y algunas cepas de *M. avium* y *M. intracelulare*. La

concentración mínima inhibitoria para el *M. tuberculosis* es de 0.6 a 2.5 µg/ml.<sup>9</sup>

#### Mecanismo de acción

La etionamida es un bacteriostático y puede ser bactericida, dependiendo de la concentración del fármaco en el sitio de la infección; su mecanismo de acción no es totalmente conocido, pero parece interferir con la síntesis del ácido micólico en organismos sensibles al fármaco.<sup>3</sup>

#### Mecanismo de resistencia

Se ha observado tanto resistencia natural como adquirida de la etionamida en el *M. tuberculosis*. El mecanismo de resistencia tampoco está bien determinado, pero se sabe que no hay datos de resistencia cruzada de etionamida con otros antituberculosos.<sup>5</sup>

#### Absorción

La absorción de la etionamida es de 80% en el tracto gastrointestinal posterior a una dosis oral; la concentración máxima se alcanza en las tres primeras horas a 20 µg/ml, disminuyendo sus niveles a las 24 h a 1 µg/ml.<sup>3,9</sup>

#### Distribución

La distribución es amplia, tanto en tejidos como en líquidos corporales; la concentración sérica es prácticamente igual en todos los tejidos, incluyendo el líquido cefalorraquídeo, ya sea con inflamación o no de las meninges. La etionamida se une a proteínas plasmáticas en 10%.<sup>3,9</sup>

#### Eliminación

La vida media de la etionamida es de tres horas aproximadamente y se metaboliza a nivel del hígado, dando como resultado metabolitos activos, como son el sulfóxido, que se convierte nuevamente en etionamida *in vivo*. La etionamida, así como sus metabolitos activos e inactivos, se eliminan por vía urinaria.<sup>5</sup>

#### Efectos adversos

Entre los efectos adversos más frecuentes de la etionamida se encuentran los gastrointestinales, a nivel del sistema nervioso central (SNC), a nivel hepático y de hipersensibilidad.<sup>3,9</sup>

**Efectos gastrointestinales.** Las alteraciones ocasionadas por la etionamida a nivel gastrointestinal parecen estar relacionadas con la dosis e incluyen la náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, salivación excesiva, sabor metálico, anorexia y pérdida ponderal; estas alteraciones pueden reducirse cuando el fármaco se administra con los alimentos.

**Efectos en el SNC.** Con la etionamida, se puede desarrollar depresión, fatiga, mareo, cefalea, hipotensión postural y astenia; en ocasiones parestesias, convulsiones, tremor, síndrome pelagra-like, alucinaciones visuales, diplopía, visión borrosa, neuritis óptica, alteraciones en el olfato. Estos síntomas pueden prevenirse y tratarse con la administración conjunta de piridoxina.<sup>5</sup>

**Efectos hepáticos.** Es posible observar incrementos transitorios en los niveles séricos de las aminotransferasas y la bilirrubina; puede haber ictericia; estas alteraciones desaparecen con la suspensión del fármaco.<sup>5</sup>

**Efectos varios.** Con el uso de la etionamida se han reportado reacciones de hipersensibilidad como rash, estomatitis, fotosensibilidad, trombocitopenia, púrpura, hocio con hipo o hipertiroidismo, hipoglucemia, ginecomastia, impotencia, menorragia y dolor articular.<sup>5</sup>

### Contraindicaciones

La etionamida está totalmente contraindicada en pacientes con daño hepático previo y en aquellos en que hay hipersensibilidad al fármaco.

No se han reportado sus posibles efectos durante el embarazo, por lo que en este caso debe valorarse riesgo-beneficio para su prescripción.

### Interacciones con otros fármacos

Los efectos neurológicos de la cicloserina, en especial las convulsiones, se ven incrementados con el uso conjunto de cicloserina y etionamida; cuando se asocia a la pirazinamida los efectos hepatotóxicos pueden verse incrementados.<sup>3,9</sup>

### Dosis y administración

La etionamida está disponible en tabletas de 250 mg y se administra por vía oral a una dosis de 15-20 mg/kg/día tanto en niños como en adultos, sin sobre-

pasar 1 g diario. Se puede indicar en adultos de 500 mg a 1 g diario dividida en una a tres dosis diarias.<sup>9</sup>

### Referencias

- Pérez-Guzmán C, Villarreal-Velarde H, Torres-Cruz A y col. Agentes antituberculosos. Fármacos de primera línea. *Neumol Cir Tórax (Méx)* 1996; 55: 159-170.
- Bates JH. Tuberculosis chemotherapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 942-943.
- Smith CM, Reynard AM. Quimioterapia antimicrobiana. *Farmacología*. Ed. Panamericana, 822.
- Cynamon MH, Sally PK. Chemotherapeutic agents for mycobacterial infections. *Tuberculosis. Current concepts and treatment*. CRC press: Friedman Lloyd N, 1994; 237-257.
- Mandell GL, Sande MA. *Agentes antimicrobianos*.
- Drug Information. American Hospital Formulary Service. *Antituberculosis agents* 1995; 376-380.
- Mandel GL, Petri WA Jr. Chemotherapy in microbial diseases. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman GA. *The pharmacological basis of therapeutics*, 9th ed., Mc Graw Hill Companies Inc., 1996; 1225-1246.
- American Thoracic Society. Treatment of tuberculous and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
- O'Brien JO, Richard. The treatment of tuberculosis. Reichman LB, Hershfield ES. *Tuberculosis. Lung biology in health and disease*. Marcel Dekker Inc., 1993; (66): 207-240.
- Subbarao EK, Marks ML. Antituberculous therapy. Koren G, Prober CG, Gold R. *Antimicrobial therapy in infants and children*. Marcel Dekker Inc., 1988: 405-433.
- Drugs for tuberculosis. *The Medical Letter* 1993; 35(98): 99-102.
- American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 355-363.
- Heifets LB, Lindholm-Levy PJ, Flory M. Thiacetazone: *in vitro* activity against *Mycobacterium avium* and *M. tuberculosis*. *Tubercosis* 1990; 71: 287-291.
- Nunn P, Poner J, Winstanley P. Thiacetazone. Avoid like poison or use with care? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87 (5): 578-582.
- Leenutphonng V, Sivayathorn A, Suthipinittharm P, Sunthonpalin P. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thailand. *Int J Dermatol* 1993, 32 (6): 428-431.
- Chintu C, Luo C, Bhat G, Flaviglione M, Dupont H, Zumla A. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in the treatment of tuberculosis in Zambian children infected with HIV 1. *Arch Dis Child* 1993; 68 (5): 665-668.
- Jagannath C, Reddy VM, Kailasam S, O'Sullivan, Gangadharam PRJ. Chemotherapeutic activity of doloazimine and its analogues against *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1083-1086.
- Cynamon MH, Klemens SP. New antimycobacterial agents. *Clin Chest Med* 1989; 10(3): 355-364.
- Mandel GL, Petri WA Jr. Chemotherapy in microbial diseases. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman GA. *The pharmacological basis of therapeutics*, 9th ed., Mc Graw Hill Companies Inc., 1996; 1132-1136.
- Neu Harold C. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992(257): 1064-1072.
- Martin AR. *The aminoglycosides: Wilson's and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*. 8a ed. Ed. Doerge RF. JB Lippincott Company 1982; 258-268.
- Edson R, Terrel CL. The aminoglycosides: streptomycin, kanamycin, gentamicin, tobramycin, netilmycin, and sisomicin. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 916-920.
- Edson RS, Terrel MJ. The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 1158-1164.
- Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335 (19): 1445-1453.



# Requisitos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas\*

COMITÉ INTERNACIONAL DE EDITORES DE REVISTAS MÉDICAS



En 1978, un pequeño grupo de editores de revistas médicas generales se reunió informalmente en Vancouver, Columbia Británica, para establecer lineamientos para el formato de manuscritos enviados a sus revistas. El grupo fue conocido como el Grupo Vancouver. Sus requisitos para manuscritos, incluyendo formatos para referencias bibliográficas desarrollados por la National Library of Medicine, se publicaron por primera vez en 1979. El Grupo Vancouver se expandió para convertirse en el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), que se reúne anualmente; en forma gradual este comité ha ampliado sus temas de interés.

El comité ha producido cinco ediciones de los Requisitos Uniformes para Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas. Con el paso de los años, han surgido temas que van más allá de la preparación de manuscritos. Algunos de estos temas son ahora tocados en los Requisitos Uniformes; otros son analizados en declaraciones separadas. Cada declaración ha sido publicada en una revista científica.

La quinta edición (1997) es un esfuerzo para reorganizar y rehacer el texto de la cuarta edición, para aumentar su claridad y hacer hincapié en temas sobre derechos, privacidad, descripción de métodos y otros conceptos. El contenido total de los Requisitos Uniformes para Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas puede ser reproducido con fines educativos no lucrativos sin objeción de derechos de autor; el comité anima a la distribución del material.

A las revistas que aceptan usar los Requisitos Uniformes (más de 500 lo hacen) se les solicita que citen el documento de 1997 en sus instrucciones para los autores.

\*Miembros del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas: Linda Hawes Clever, *Western Journal of Medicine*; Lois Ann Colaiaanni, U.S. National Library of Medicine; Frank Davidoff, *Annals of Internal Medicine*; Richard Glass, *JAMA*; Richard Horton, *The Lancet*; George Lundberg, *JAMA*; Magne Nylenna, *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*; Richard G. Robinson, *New Zealand Medical Journal*; Richard Smith, *BMJ*; Bruce P. Squires, *Canadian Medical Association Journal*; Robert Utiger, *The New England Journal of Medicine*; Martin VanDer Weyden, *The Medical Journal of Australia*; y Patricia Woolf, Princeton University. Las preguntas y los comentarios deben ser enviados a Kathleen Cascen la oficina secretarial del ICMJE, *Annals of Internal Medicine*, American College of Physicians, Independence Mall West, Sixth Street at Race, Philadelphia, PA 19106-1572, USA. Teléfono, 215-351-2861; fax, 215-351-2844; e-mail: Kathy@cmj.org

Este documento puede ser copiado y distribuido sin cargo para propósitos educativos no comerciales. Una versión digital puede obtenerse en varios servidores de red del *New England Journal of Medicine* (<http://www.nejm.org/>), y del *Annals of Internal Medicine* (<http://www.acponline.org/journals/resource/unifreq.htm>).

Traducción al español realizada por Mario H. Vargas, *Neumología y Cirugía de Tórax (Méx)*.

Es importante insistir en lo que estos requisitos implican y lo que no implican.

Primero, los Requisitos Uniformes son instrucciones para los autores sobre cómo preparar manuscritos, no para los editores acerca del formato de publicación. (Pero muchas revistas han extraído de ellos elementos para sus estilos de publicación.)

Segundo, si los autores preparan sus manuscritos en el formato especificado en estos requisitos, los editores de las revistas participantes no regresarán los manuscritos para cambios de formato antes de considerarlos para publicación. Sin embargo, en el proceso de publicación las revistas pueden alterar manuscritos aceptados para conformar algunos detalles a su estilo de publicación.

Tercero, los autores que envían manuscritos a revistas participantes no deben tratar de prepararlos ajustándose al formato de publicación de esa revista, sino que deben seguir los Requisitos Uniformes.

Los autores también deben seguir las instrucciones para los autores de la revista con respecto a qué temas son apropiados para esa revista y qué tipo de artículos pueden ser enviados —por ejemplo, artículos originales, revisiones o informes de casos. Además, las instrucciones de las revistas probablemente contienen requisitos únicos para esa revista, como el número solicitado de copias del manuscrito, los idiomas aceptables, la extensión de los artículos y las abreviaturas aprobadas.

Se espera que las revistas participantes declaren en sus instrucciones para los autores que sus requerimientos están en concordancia con los Requisitos Uniformes para Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas y que citen la versión publicada.

## PUNTOS A CONSIDERAR ANTES DE ENVIAR UN MANUSCRITO

### Publicación redundante o duplicada

Una publicación redundante o duplicada es la publicación de un artículo que en gran parte se sobrepone con otro previamente publicado.

Los lectores de revistas como fuentes primarias merecen poder confiar en que lo que están leyendo es original, a menos que exista una afirmación clara de que el artículo está siendo publicado nuevamente por decisión del autor y el editor. Las bases de esta postura son las leyes internacionales de derecho de autor, la conducta ética y el uso costoso-efectivo de los recursos.

La mayor parte de las revistas no desean recibir manua-

critos de trabajos que en gran parte han sido dados a conocer previamente en un artículo publicado, o que están contenidos en otro manuscrito que ha sido enviado o aceptado para publicación en otro lado, ya sea en forma impresa o en medio electrónico. Esta política no excluye que la revista considere para publicación un manuscrito que ha sido rechazado por otra revista, o un artículo completo que sigue a la publicación de un informe preliminar, tales como un resumen o un cartel presentado para colegas en una reunión profesional. Tampoco excluye que las revistas consideren un manuscrito que ha sido presentado en una reunión científica, pero no publicado *in extenso* o que está siendo considerado para publicación en memorias o formatos similares. Los informes de prensa de reuniones programadas no suelen considerarse violaciones de esta regla, pero tales informes no deben ampliarse con datos adicionales o copias de tablas e ilustraciones.

Cuando remita un manuscrito, el autor debe hacer siempre una aclaración plena al editor acerca de todos los trabajos enviados y artículos previamente publicados que puedan considerarse redundantes o duplicados del mismo trabajo o de uno muy similar. El autor debe alertar al editor si el trabajo incluye elementos que han sido publicados en un artículo previo. Cualquiera de estos trabajos debe mencionarse y ponerse en las referencias en el nuevo artículo. Con el manuscrito enviado deben incluirse copias de tales materiales para ayudar al editor a decidir cómo manejar el asunto.

Si se intenta hacer u ocurre una publicación redundante o duplicada sin esta notificación, los autores deben esperar que se tome una acción editorial. Por lo menos debe esperarse un rechazo rápido del manuscrito enviado. Si el editor no advirtió las violaciones y el artículo ya fue publicado, entonces probablemente se incluirá una nota de publicación redundante o duplicada, con o sin la explicación o aprobación del autor.

La liberación preliminar de información científica, generalmente dirigida a los medios públicos, descrita en un artículo que ha sido aceptado, pero no publicado todavía, viola las políticas de muchas revistas. En unos pocos casos, y sólo por arreglo con el editor, puede ser aceptable la liberación preliminar de los datos —por ejemplo, si hay una urgencia de salud pública.

#### Publicación secundaria aceptable

Una publicación secundaria en el mismo o diferente lenguaje, especialmente en otros países, es justificable y puede ser benéfica, siempre y cuando se cumplan todas las condiciones siguientes:

1. Que los autores hayan recibido aprobación de los editores de ambas revistas; el editor encargado de la publicación secundaria debe tener una fotocopia, reimpresso o manuscrito de la versión primaria.
2. Que la prioridad de la publicación primaria sea respetada por un intervalo para la otra publicación de al menos una semana (salvo que específicamente se negocie de otra forma por ambos editores).
3. Que el artículo para publicación secundaria sea propues-

to para un grupo diferente de lectores; una versión abreviada podría ser suficiente.

4. Que la versión secundaria refleje confiablemente los datos e interpretaciones de la primera versión.

5. Que una nota al pie de la página del título, en la publicación secundaria, informe a los lectores, a los revisores y a las agencias de documentación, que el artículo ha sido publicado en su totalidad o en parte, y que mencione la referencia primaria. Una nota adecuada podría decir: "Este artículo está basado en un estudio publicado primero en [título de la revista, con referencia completa]."

El permiso para tales publicaciones secundarias debe ser libre de cargo.

#### Protección de los derechos de los pacientes a la privacidad

Los pacientes tienen el derecho a la privacidad, que debe no ser infringido sin un consentimiento informado. No debe publicarse información que identifique al paciente en descripciones escritas, fotografías y registros genealógicos, a menos que la información sea esencial para propósitos científicos y el paciente (o los padres o los tutores) den consentimiento informado por escrito para la publicación. Para este objetivo, el consentimiento informado requiere que al paciente se le muestre el manuscrito que será publicado.

Los detalles que identifiquen al paciente deben ser omitidos si no son indispensables, pero estos datos nunca deben ser alterados o falsificados en un intento por obtener anonimato. El anonimato completo es difícil de alcanzar, y el consentimiento informado debe obtenerse si hay duda. Por ejemplo, tapar la región de los ojos en las fotografías de los pacientes es una protección inadecuada del anonimato.

El requerimiento de consentimiento informado debe incluirse en las instrucciones para los autores de las revistas. Cuando se ha obtenido el consentimiento informado, debe indicarse en el artículo publicado.

#### REQUERIMIENTOS PARA EL ENVÍO DE MANUSCRITOS

##### Resumen de requisitos técnicos

- Ponga todas las secciones del manuscrito en doble espacio.
- Comience cada sección o componente en una nueva página.
- Revise la secuencia: página del título, resumen y palabras clave, texto, agradecimientos, referencias, cuadros (cada uno en página separada), leyendas.
- Ilustraciones, impresiones no montadas, que no deben ser mayores de 203 x 254 mm (8 x 10 pulgadas).
- Incluya permiso para reproducir material previamente publicado o para usar ilustraciones que puedan identificar sujetos humanos.
- Incluya transferencia de derechos y otros formatos.
- Envíe el número requerido de copias impresas.
- Quédese con copia de todo lo que envíe.

##### Preparación del manuscrito

El texto de artículos observacionales y experimentales suele

estar (pero no necesariamente) dividido en secciones con los encabezados de Introducción, Métodos, Resultados y Discusión. Los artículos extensos pueden necesitar subtítulos dentro de algunas secciones (en especial las secciones de Resultados y de Discusión) para hacer más claro su contenido. Otros tipos de artículos, como los informes de casos, revisiones y editoriales, probablemente requieran otros formatos. Los autores deben consultar las revistas individuales para mayor referencia.

Escriba o imprima los manuscritos en papel blanco de calidad, 216 x 279 mm (8.5 x 11 pulgadas) o ISO A4 (212 x 297 mm), con márgenes de por lo menos 25 mm (1 pulgada). Escriba o imprima sólo en una de las caras del papel. Use doble espacio en todo el texto, incluyendo la página del título, el resumen, el texto, los agradecimientos, las referencias, los cuadros individuales y las leyendas. Numere consecutivamente las páginas, comenzando por la página del título. Ponga el número de página en la esquina superior derecha o inferior derecha de cada página.

#### Manuscritos en discos

Para manuscritos que están cerca de la aceptación final, algunas revistas piden a los autores que proporcionen una copia en forma electrónica (en un disco); pueden aceptar una variedad de formatos de procesador de texto o archivos de texto (ASCII).

Cuando envíen un disco, los autores deben:

1. estar seguros de incluir una versión impresa del artículo que está en el disco;
2. incluir en el disco sólo la última versión del manuscrito;
3. nombrar claramente el archivo;
4. escribir en la etiqueta del disco el formato y el nombre del archivo;
5. proporcionar información sobre el *hardware* y *software* usados.

Los autores deben consultar en las instrucciones para los autores de la revista cuáles son los formatos aceptables, las convenciones para nombrar los archivos, el número de copias que deben enviarse y otros detalles.

#### Página del título

La página del título debe tener:

1. el título del artículo, que debe ser conciso pero informativo;
2. el nombre por el que cada autor es conocido, con su(s) máximo(s) grado(s) académico(s) y su afiliación institucional;
3. el nombre del departamento(s) e institución(es) a los cuales el trabajo debe ser atribuido;
4. aclaraciones, si las hay;
5. el nombre y la dirección del autor responsable de la correspondencia concerniente al manuscrito;
6. el nombre y la dirección del autor a quienes las solicitudes de sobretiros deben dirigirse, o una aclaración de que los autores no tendrán sobretiros disponibles;
7. el origen(es) del apoyo en forma de donativo, equipo, sustancias químicas, o todo lo anterior, y
8. un encabezado corto o una línea de no más de 40 caracte-

res (contando letras y espacios) al pie de la página del título.

#### Autoría

Todas las personas designadas como autores deberán calificar para su autoría. Cada autor debe haber participado suficientemente en el trabajo para tener responsabilidad pública por el contenido.

El crédito como autor debe basarse solamente en contribuciones sustanciales con respecto a 1) concepción y diseño, o análisis e interpretación de los datos, y a 2) escritura del borrador del artículo o revisión crítica del mismo con contenido intelectual importante, y en 3) la aprobación final de la versión que será publicada. Las condiciones 1, 2 y 3 deben cumplirse. La participación que sólo consiste en adquisición de apoyo financiero o colección de datos no justifica la autoría. La supervisión general del grupo de investigación no es suficiente para la autoría. Cualquier parte de un artículo que sea fundamental para sus principales conclusiones debe ser responsabilidad de al menos uno de sus autores.

Los editores pueden solicitar a los autores que describan cuál fue la contribución de cada uno de ellos; esta información puede publicarse.

Cada vez un mayor número de estudios multicéntricos se atribuyen a un autor corporativo. Todos los miembros del grupo que son señalados como autores, ya sea en la posición de autoría debajo del título o en una nota al pie de página, deben cubrir todos los criterios de autoría arriba mencionados. Los miembros del grupo que no cumplan estos criterios deben enlistarse, con su permiso, en los Agradecimientos o en un apéndice (*ver Agradecimientos*).

El orden de los autores debe ser una decisión conjunta de los coautores. Debido a que el orden es asignado de diversas maneras, su significado no puede ser inferido con precisión a menos que se manifieste por los autores. Los autores pueden desear explicar el orden de la autoría en una nota al pie de página. Al decidir sobre el orden, los autores deben estar conscientes de que muchas revistas limitan el número de autores enlistados en la tabla de contenido, y que cuando hay más de 25 autores la *National Library of Medicine* (NLM) enlista en MEDLINE sólo los primeros 24, más el último autor.

#### Resumen y palabras clave

La segunda página debe tener un resumen (de no más de 150 palabras para resúmenes no estructurados, o de 250 palabras para resúmenes estructurados). El resumen debe contener los propósitos del estudio o investigación, los procedimientos básicos (selección de los sujetos del estudio o de los animales de laboratorio; métodos observacionales y analíticos), los principales hallazgos (dando datos específicos y su significado estadístico, si es posible), y las principales conclusiones. Deben resaltarse los aspectos novedosos e importantes del estudio o de las observaciones.

Enseguida del texto del resumen los autores deben proporcionar, e identificar como tales, 3 a 10 palabras o frases cortas que ayuden a los indizadores a colocar el

artículo en índices cruzados, y puedan publicarse con el resumen. Deben utilizarse términos de la lista del *Medical Subject Headings* (MeSH) del *Index Medicus*; si aún no están disponibles términos de MeSH adecuados para términos recientemente introducidos, deben usarse los términos que sí existan.

### Introducción

Establezca el propósito del artículo y resuma la justificación del estudio u observación. Proporcione sólo referencias estrictamente necesarias, y no incluya datos o conclusiones del trabajo que se está proponiendo para publicación.

### Métodos

Describa claramente su selección de los sujetos de observación o de experimentación (pacientes o animales de laboratorio, incluyendo testigos). Identifique la edad, sexo y cualquier otra característica importante de los sujetos. La definición y relevancia de la raza y etnicidad es ambigua. Los autores deben ser particularmente cuidadosos acerca de utilizar categorías.

Identifique los métodos, equipos (ponga entre paréntesis el nombre y la dirección del fabricante) y procedimientos con detalle suficiente para permitir que otros investigadores reproduzcan los resultados. Proporcione referencias a métodos establecidos, incluyendo métodos estadísticos (*véase más adelante*); proporcione referencias y una breve descripción de los métodos que han sido publicados pero que no son bien conocidos; describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, dando razones para su uso, y evalúe sus limitaciones. Identifique en forma precisa todos los fármacos y las sustancias químicas usadas, incluyendo nombre(s) genérico(s), dosis y vía(s) de administración.

Los informes sobre estudios clínicos efectuados al azar deben presentar datos relativos a los principales elementos de estudio, incluyendo el protocolo (población de estudio, intervenciones o exposiciones, resultados finales, y la justificación del análisis estadístico), asignación de las intervenciones (métodos de elección al azar, cancelación o asignación a grupos de tratamiento), y el método de encubrimiento (*ceguera*). Los autores que envían manuscritos deben incluir una sección que describa los métodos usados para la localización, selección, extracción y síntesis de los datos. Estos métodos deben también presentarse en forma abreviada en el resumen.

### Ética

Cuando se informen experimentos en seres humanos, indique si los procedimientos seguidos estuvieron de acuerdo con los estándares éticos del comité responsable sobre experimentos en humanos (institucional o regional) y con la Declaración de Helsinki de 1975, en su revisión de 1983. No use los nombres de los pacientes, sus iniciales o su número de expediente hospitalario, en especial en el material de ilustración. Cuando informe de experimentos en animales, indique si se siguieron los lineamientos del consejo institucional o regional, o cualquier ley nacional, sobre el cuidado y uso de animales de laboratorio.

### Estadística

Describa los métodos estadísticos con detalle suficiente para permitir que un lector conocedor con acceso a los datos originales verifique los resultados que se informan. Cuando sea posible, cuantifique los hallazgos y preséntelos con indicadores apropiados de medición del error o incertidumbre (como los intervalos de confianza). Evite que la información recaiga únicamente en pruebas estadísticas de hipótesis, como el uso de valores de  $p$ , que no pueden proporcionar información cuantitativa importante. Discuta el modo de elección de los sujetos experimentales. Proporcione detalles acerca de la elección al azar. Describa los métodos y el éxito logrado en cualquier procedimiento de *ceguera* de las observaciones. Informe las complicaciones del tratamiento. Proporcione el número de observaciones. Informe las pérdidas de observaciones (tales como las bajas de un estudio clínico). Siempre que sea posible, las referencias sobre el diseño del estudio y sobre los métodos estadísticos deben ser de los trabajos líderes del tema (señalando las páginas), más bien que de los artículos originales en los que se publicaron por primera vez los diseños o métodos. Especifique cualquier programa de cómputo de uso general.

Incluya una descripción general de los métodos en la sección de Métodos. Cuando en la sección de Resumen aparecen los principales datos, especifique los métodos estadísticos que usó para analizarlos. Restrinja los cuadros y las figuras a las necesarias para explicar los argumentos del artículo y evaluar su credibilidad. Use gráficas como una alternativa de los cuadros con muchos encabezados; no duplique los datos en las gráficas y en los cuadros. Evite usos coloquiales de términos técnicos de estadística, tales como "al azar" (que implica un dispositivo de aleatorización), "normal", "significativo", "correlaciones" y "muestra". Defina los términos estadísticos, abreviaturas y la mayor parte de los símbolos.

### Resultados

En el texto, los cuadros y las ilustraciones incluya sus resultados en una secuencia lógica. No repita en el texto todos los datos que aparecen en cuadros o ilustraciones; insista en o resuma sólo las observaciones importantes.

### Discusión

Haga hincapié en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellos. No repita con detalle los datos u otro material que aparecen en las secciones de Introducción o Resultados. Incluya en la sección de Discusión las implicaciones de los hallazgos y sus limitaciones, refiriendo su impacto sobre investigaciones futuras. Relacione las observaciones con otros estudios relevantes.

Relacione las conclusiones con los objetivos del estudio, pero evite afirmaciones no calificadas y conclusiones no completamente sustentadas por los datos. En particular, los autores deben evitar hacer afirmaciones sobre beneficios económicos y costos, a menos que sus manuscritos incluyan datos y análisis económicos. Evite reclamar prioridad y las alusiones a trabajos que no se han completado. Establezca nuevas hipótesis cuando valgan la pena, pero cataloguelas

claramente como tales. Pueden incluirse recomendaciones cuando sea apropiado.

#### Agradecimientos

En un lugar adecuado del artículo (nota al pie de la página del título o un apéndice del texto; vea los requisitos de la revista) uno o más párrafos deben especificar:

1. contribuciones que requieran reconocimiento pero que no justifican la autoría, como el apoyo general del jefe de un departamento;
2. reconocimiento de ayuda técnica;
3. reconocimiento de apoyo financiero y material, que debe especificar la naturaleza del apoyo, y
4. relaciones que puedan originar conflicto de intereses (véase Conflicto de intereses).

Las personas que han contribuido intelectualmente al contenido del artículo, pero cuya contribución no justifica la autoría, pueden ser nombradas y su función o contribución descrita —por ejemplo, “consejero científico”, “revisor crítico de la propuesta de estudio”, “recolección de datos” o “participación en el estudio clínico”. Tales personas deben haber dado su consentimiento para ser nombradas. Los autores son responsables de obtener permiso por escrito de las personas a quienes se les da reconocimiento por su nombre, debido a que los lectores pueden inferir que ellos avalan los datos y conclusiones.

La ayuda técnica debe ser agradecida en un párrafo separado de los agradecimientos de otras contribuciones.

#### Referencias

Las referencias deben numerarse consecutivamente en el orden en que se mencionan en el texto. Identifique las referencias en el texto, los cuadros y las leyendas con números arábigos en paréntesis. Las referencias citadas solamente en cuadros o leyendas de figuras deben numerarse de acuerdo con la secuencia establecida por la identificación original, en el texto, de la figura o cuadro particular.

Use el estilo de los ejemplos mostrados más adelante, que se basan en los formatos usados por la NLM en el *Index Medicus*. Los títulos de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el *Index Medicus*. Consulte la *Lista de Revistas Indizadas en el Index Medicus*, publicada anualmente por la biblioteca como una publicación separada y como un listado en el número de enero del *Index Medicus*. La lista también puede ser obtenida a través del servidor de red de la biblioteca (<http://www.nlm.nih.gov>).

Evite usar resúmenes como referencias. Las referencias a trabajos aceptados pero que aún no han sido publicados deben ser designadas como “en prensa” o “próxima aparición”; los autores deben obtener permiso escrito para citar tales artículos y deben verificar que han sido aceptados para publicación. La información de manuscritos enviados, pero no aceptados, debe citarse en el texto como “observaciones no publicadas” con el permiso escrito de la fuente.

Evite citar una “comunicación personal” a menos que proporcione información esencial no disponible de una fuente pública, en cuyo caso el nombre de la persona y la

fecha de la comunicación deben citarse entre paréntesis en el texto. Para los artículos científicos, los autores deben obtener de la fuente de la comunicación personal permiso por escrito y confirmación de la precisión.

Las referencias deben verificarse con el autor(es) comparándolas con los documentos originales.

El estilo de los Requisitos Uniformes (el estilo Vancouver) se basa en gran parte en el estándar ANSI adaptado por la NLM para sus bases de datos. Se han añadido notas cuando el formato Vancouver difiere del formato actualmente usado por la NLM.

#### Artículos en revistas

##### 1. Artículo en revista estándar

Enliste los primeros seis autores, seguidos por et al.

(Nota: Actualmente la NLM enlista hasta 25 autores; si hay más de esa cifra la NLM enlista los primeros 24, luego al último autor, y finalmente et al.)

Vega KJ, Piña I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1;124 (11): 980-3.

Como una opción, si una revista tiene numeración continua de sus páginas a través de todo un volumen (como lo hacen muchas revistas médicas), pueden omitirse el mes y el número de la revista.

(Nota: Con fines de consistencia, esta opción se usa en todos los ejemplos en los Requisitos Uniformes. La NLM no usa esta opción.)

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124:980-3.

Más de seis autores:

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

##### 2. Organización como autor

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4.

##### 3. Sin autor definido

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

##### 4. Artículo no en inglés

(Nota: La NLM traduce el título al inglés, encerrando la traducción en corchetes, y añade un designador abreviado del lenguaje.)

Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar seneruptur hostidligere frisk kvinne. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116:41-2.

##### 5. Volumen con suplemento

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

##### 6. Número con suplemento

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1998;23(1 Suppl 2):89-97.

7. *Volumen con parte*  
Ozben T, Nacıtarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;32 (Pt 3):303-6.
8. *Número con parte*  
Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994;107(986 Pt 1):377-8.
9. *Número sin volumen*  
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995;(320):110-4.
10. *Sin número ni volumen*  
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33.
11. *Numeración de páginas con números romanos*  
Fisher GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995 Apr;9(2): xi-xii.
12. *Tipo de artículo indicado según se requiera*  
Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996;347: 1337.  
Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [abstract]. *Kidney Int* 1992;42:1285.
13. *Artículo que contiene una retracción*  
Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. In: *Nat Genet* 1994;6:426-31]. *Nat Genet* 1995;11:104.
14. *Artículo retractado*  
Liou GI, Wang M, Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:3127]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1033-8.
15. *Artículo con errata publicada*  
Hamlin JA, Kahn AM. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in *West J Med* 1995;162:278]. *West J Med* 1995;162:28-31.
- Libros y otras monografías**  
(Nota: El estilo Vancouver previo tenía, incorrectamente, una coma en vez de un punto y coma entre la editorial y la fecha.)
16. *Persona(s) como autor(es)*  
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.
17. *Editor(es), compilador(es) como autor(es)*  
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.
18. *Organización como autor y editorial*  
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.
19. *Capítulo en un libro*  
(Nota: El estilo Vancouver previo tenía dos puntos en lugar de una p antes de los números de páginas.)  
Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.
20. *Memorias de conferencias*  
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.
21. *Artículos de conferencias*  
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.
22. *Informe científico o técnico*  
Publicado por una agencia que financia o patrocina:  
Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI 69200860.  
Publicado por una agencia realizadora:  
Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR-282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.
23. *Disertación*  
Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.
24. *Patente*  
Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.
- Otro material publicado**
25. *Artículo en periódico*  
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21;Sect. A:3 (col. 5).
26. *Material audiovisual*  
HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.
27. *Material legal*  
Ley pública:  
Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).  
Declaraciones no legisladas:  
Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).  
Código de regulaciones federales:

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.257 (1995).

Audiencias:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms: Hearings Before the Subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

28. *Mapas*

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

29. *Libro de la Biblia*

The Holy Bible. King James version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

30. *Diccionario y referencias similares*

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

31. *Material clásico*

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

**Material no publicado**

32. *En prensa*

(Nota: La NLM prefiere "próximo a aparecer" debido a que no todos los artículos serán impresos.)

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

**Material electrónico**

33. *Artículo en revista con formato electrónico*

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

34. *Monografías en formato electrónico*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

35. *Archivo computacional*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**Cuadros**

Escriba o imprima cada cuadro con doble espacio en una hoja de papel separada. No envíe cuadros en fotografía. Numere los cuadros consecutivamente en el orden en que son citados en el texto y ponga un breve título a cada uno de ellos. Dé a cada columna un encabezado corto o con abreviaturas. Ponga las explicaciones en pies de cuadro, no en el encabezado. Explique en notas al pie del cuadro todas las abreviaturas no estándares que se usan en cada cuadro. Para las anotaciones al pie use los siguientes símbolos, en esta secuencia:

\* , †, ‡, §, ||, ¶, ††, ‡‡

Identifique las mediciones estadísticas de variación,

tales como la desviación estándar y el error estándar de la media.

No use líneas horizontales ni verticales en el interior del cuadro. Asegúrese de que cada cuadro sea citado en el texto.

Si utiliza datos de otra fuente, publicada o no, obtenga el permiso y dé el reconocimiento pleno a la fuente.

El uso de demasiados cuadros en relación con la longitud del texto puede producir dificultades en la composición de las páginas. Examine números de la revista a la que planea enviar su artículo para estimar cuántos cuadros pueden usarse por cada 1,000 palabras de texto.

El editor, al aceptar el artículo, puede recomendar que cuadros adicionales que contengan datos complementarios importantes, pero que sean demasiado extensos para ser publicados, se depositen en un servicio de archivo, como el *National Auxiliary Publication Service* en Estados Unidos, o que estén disponibles con los autores. En tal caso, deberá añadirse un señalamiento apropiado al texto. Envíe dichos cuadros para su consideración junto con el manuscrito.

**Ilustraciones (figuras)**

Envíe el número requerido de juegos completos de figuras. Las figuras deben dibujarse o fotografiarse profesionalmente; los señalamientos a mano o con máquina de escribir son inaceptables. En vez de dibujos originales, placas de rayos X, y otros materiales, envíe impresiones fotográficas claras en papel brillante, por lo general de 127 x 173 mm (5 x 7 pulgadas), pero no mayores de 203 x 254 mm (8 x 10 pulgadas). Letras, números y símbolos deben ser claros y siempre parejos y de suficiente tamaño para que cada uno de ellos sea aún legible cuando la figura se reduzca para la publicación. Los títulos y las explicaciones en detalle deben estar en las leyendas de las ilustraciones, no en las ilustraciones mismas. Cada figura debe tener una etiqueta pegada en el reverso indicando el número de la figura, el nombre del autor y la parte superior de la figura. No escriba en el reverso de las figuras ni las raye o maltrate usando ganchillos sujetadores. No doble las figuras ni las monte en tarjetas.

Las fotomicrografías deben contener un indicador de la escala. Símbolos, flechas o letras usadas en las fotomicrografías deben contrastar con el fondo.

Si se emplean fotografías de personas, los sujetos o no deben ser identificables o las fotografías deben acompañarse de permiso escrito para usarlas (*véase* Protección de los derechos de los pacientes a la privacidad).

Las figuras deben numerarse consecutivamente de acuerdo con el orden en que han sido citadas en el texto. Si una figura ha sido publicada, dé el reconocimiento a la fuente original y envíe permiso escrito del tenedor del derecho de autor para reproducir el material. Los permisos se requieren sin importar la autoría o la editorial, excepto para documentos del dominio público.

Para ilustraciones en color, verifique si la revista requiere negativos de color, transparencias positivas, o impresiones en color. El envío simultáneo de dibujos marcados para indicar la región que debe reproducirse puede ser útil para el editor. Algunas revistas publican ilustraciones en color solamente si el autor paga los costos extras.

**Leyendas para las ilustraciones**

Escriba o imprima leyendas para las ilustraciones utilizando doble espacio, comenzando en una hoja separada, con números arábigos correspondiendo a las ilustraciones. Cuando se usen símbolos, flechas, números o letras para identificar partes de las ilustraciones, identifique y explique cada uno de ellos con claridad en la leyenda. Explique la escala interna para identificar el método de tinción en fotomicrografías.

**Unidades de medición**

Las mediciones de longitud, altura, peso y volumen deben ser puestas en unidades métricas (metro, kilogramo o litro) o sus múltiplos decimales.

Las temperaturas deben darse en grados Celsius. Las presiones sanguíneas deben ser dadas en milímetros de mercurio.

Todas las mediciones hematológicas y de química clínica deben ponerse en el sistema métrico, en términos del Sistema Internacional de Unidades (SI). Antes de la publicación los editores pueden solicitar a los autores que añadan unidades alternativas o no pertenecientes al SI.

**Abreviaturas y símbolos**

Use solamente abreviaturas reconocidas. Evite abreviaturas en el título y en el resumen. La primera vez que se use una abreviatura debe ir precedida por el término completo para el que se usa, a menos que sea una unidad o medición reconocida.

**ENVÍO DEL MANUSCRITO A LA REVISTA**

Envíe el número requerido de copias del manuscrito en un sobre de papel grueso, colocando entre cartón las copias y las figuras, si es necesario, para prevenir que las fotografías se doblen. Ponga las fotografías y las transparencias en una envoltura de papel grueso separada.

Los manuscritos deben acompañarse de una carta de presentación firmada por todos los coautores. Ésta debe incluir 1) información sobre publicaciones previas o duplicadas o sobre el envío a otro lado de cualquier parte del trabajo, como se definió antes en este documento; 2) un señalamiento de las relaciones financieras o de otro tipo que pudieran dar lugar a conflicto de intereses (*véase más adelante*); 3) una declaración de que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, que los requisitos para la autoría, como se asentó antes en este documento, han sido cumplidos, y que cada autor cree que el manuscrito representa un trabajo honesto; y 4) el nombre, dirección y número telefónico del autor correspondiente, que es responsable de la comunicación con los demás autores sobre las revisiones y la aceptación final de las pruebas. La carta debe contener cualquier información adicional que pueda serle útil al editor, tal como el tipo de artículo al que corresponde el manuscrito de acuerdo con la revista particular, y si el autor o los autores estarían dispuestos a cubrir los costos de reproducción de ilustraciones en color.

El manuscrito debe acompañarse de copias de cualquier permiso para reproducir material publicado, para usar

ilustraciones o publicar información acerca de gente identificable, o para nombrar a las personas por sus contribuciones.

**DECLARACIONES SEPARADAS****Definición de una revista con revisión por pares**

Una revista con revisión por pares es aquella en la que la mayor parte de sus artículos publicados fueron enviados a expertos, que no son parte del comité editorial, para su revisión. El número y naturaleza de los manuscritos enviados para revisión, el número de revisores, el procedimiento de revisión, y el uso de la opinión de los revisores puede variar y, por lo tanto, cada revista debe exponer públicamente sus políticas en las instrucciones para los autores, para el beneficio de los lectores y de los potenciales autores.

**Libertad editorial e integridad**

Los propietarios y los editores de revistas médicas tienen un objetivo común —la publicación de una revista confiable y legible, producida con el debido respeto de los fines que la revista menciona y de los costos. Las funciones de los propietarios y de los editores, sin embargo, son diferentes. Los propietarios tienen el derecho de nombrar y quitar editores y de tomar importantes decisiones de negocios en las cuales los editores deben estar implicados en la mayor medida posible. Los editores deben tener plena autoridad para determinar el contenido editorial de la revista. Este concepto de libertad editorial debe ser decididamente defendido por los editores, incluso al grado de poner en riesgo sus posiciones. Para asegurar esta libertad en la práctica, el editor debe tener acceso directo al más alto nivel de autoridad, no sólo a un delegado.

Los editores de revistas médicas deben tener un contrato que, además de los términos generales del nombramiento, establezca claramente los derechos y las obligaciones del editor y defina los mecanismos para resolver conflictos.

Un consejo consultivo editorial independiente puede ser útil para apoyar al editor en el establecimiento y mantenimiento de una política editorial.

Todos los editores y las organizaciones de los editores tienen la obligación de apoyar el concepto de libertad editorial y de exponer ante la comunidad médica internacional las transgresiones mayores de tal libertad.

**Conflicto de interés**

Existe un conflicto de interés para un manuscrito cuando un participante en el proceso de revisión y publicación —autor, revisor y editor— tiene conexiones con actividades que pueden inapropiadamente influir en su juicio, sea o no que de hecho el juicio se vea afectado. Las relaciones financieras con la industria (por ejemplo, a través de empleos, consultorías, propiedad de capitales, honorarios, testimonio de experto), tanto directamente como a través de familiares inmediatos, suelen considerarse como de los más importantes conflictos de intereses. Sin embargo, pueden ocurrir conflictos por otras razones, tales como relaciones personales, competencia académica y pasión intelectual.





La confianza pública en el proceso de revisión por pares y la credibilidad de los artículos publicados dependen en parte de qué tan bien sean manejados los conflictos de intereses durante la escritura, revisión por pares y toma de decisiones editoriales. Los sesgos pueden a menudo ser identificados y eliminados mediante atención cuidadosa a los métodos científicos y conclusiones del trabajo. Las relaciones financieras y sus efectos se detectan con menos facilidad que otros conflictos de intereses. Los participantes en la revisión por pares y en la publicación deben descubrir sus conflictos de intereses, y la información debe ponerse a disposición, de modo que otros puedan juzgar sus efectos por ellos mismos. Debido a que los lectores pueden estar menos capacitados para detectar los sesgos en artículos de revisión y editoriales, en comparación con los artículos de investigación original, algunas revistas no aceptan revisiones y editoriales de autores con un conflicto de interés.

#### **Autores**

Cuando envíen un manuscrito, ya sea un artículo o una carta, los autores deben responsabilizarse de reconocer y poner al descubierto conflictos de intereses financieros y de otro tipo que pudieran sesgar su trabajo. Ellos deben reconocer en el manuscrito todos los apoyos financieros para el estudio y otras conexiones financieras o personales con el trabajo.

#### **Revisores**

Los revisores externos deben señalar a los editores cualquier conflicto de interés que pudiera sesgar sus opiniones del manuscrito, y deben descalificarse a sí mismos para la revisión de manuscritos específicos si consideran que es lo apropiado. El editor debe advertir de los conflictos de intereses de los revisores para interpretar las revisiones y juzgar por ellos mismos si el revisor debe ser descalificado. Los revisores no deben usar su conocimiento del trabajo, antes de su publicación, para beneficio de sus propios intereses.

#### **Editores y comité**

Los editores que toman decisiones financieras sobre manuscritos no deben tener participación financiera personal en ninguno de los asuntos que puedan juzgar. Otros miembros del comité editorial, si participan en decisiones editoriales, deben proveer a los editores de una descripción actualizada de sus intereses financieros (en cuanto ellos puedan relacionarse con juicios editoriales) y descalificarse ellos mismos de cualquier decisión en la que tengan conflicto de interés. Los artículos y las cartas publicados deben incluir una descripción de todos los apoyos financieros y de cualquier conflicto de interés que, en el juicio de los editores, los lectores deban conocer. El comité editorial no debe usar la información obtenida a través de su trabajo con los manuscritos para su provecho privado.

**Correcciones, retracciones y "expresiones de preocupación"** sobre hallazgos de investigación  
Los editores deben asumir desde el inicio que los autores

están informando un trabajo basado en observaciones honestas. Sin embargo, pueden surgir dos tipos de dificultades.

Primero, en artículos publicados pueden descubrirse errores que requieran la publicación de una corrección o una errata sobre parte del trabajo. Es concebible que un error pueda ser tan grave como para viciar el contenido total del trabajo, pero esto es poco probable y debe ser manejado por los editores y los autores en forma individualizada. Un error de este tipo no debe ser confundido con imprecisiones originadas por la aparición de información científica nueva en el curso normal de la investigación. Esto último no requiere correcciones o retiros.

El segundo tipo de dificultad es el fraude científico. Si surgen dudas sustanciales acerca de la honestidad del trabajo, ya sea enviado o publicado, es la responsabilidad del editor asegurar que la cuestión es tomada apropiadamente (incluyendo una posible consulta con los autores). Sin embargo, no es tarea de los editores conducir una investigación completa o hacer una determinación; esa responsabilidad recae en la institución donde se hizo el trabajo o en la agencia que proporcionó fondos. El editor debe ser informado rápidamente de la decisión final, y si un artículo fraudulento ha sido publicado la revista debe publicar una retracción. Si este método de investigación no resulta en una conclusión satisfactoria, el editor puede publicar una expresión de preocupación y su explicación.

La retracción o expresión de preocupación, así llamada, debe aparecer en una página numerada en una sección prominente de la revista, ser enlistada en la página de contenido, e incluir en su encabezado el título del artículo original. No debe ser simplemente una carta al editor. En forma ideal, el primer autor debe ser el mismo en la retracción y en el artículo, aunque bajo ciertas circunstancias el editor puede aceptar retracciones por otra gente responsable. El texto de la retracción debe explicar por qué el artículo está siendo retractado e incluir una referencia bibliográfica de él.

La validez de un trabajo previamente realizado por el autor de un artículo fraudulento no puede ser asumida. Los editores pueden pedir a la institución del autor que les certifique la validez de trabajos anteriores publicados en sus revistas o retractarlos. Si esto no se hace, ellos pueden elegir publicar un anuncio de que la validez del trabajo previamente publicado no es asegurada.

#### **Naturaleza confidencial**

Los manuscritos deben ser revisados con el debido respeto de la naturaleza confidencial de los autores. Al enviar sus manuscritos para revisión, los autores confían a los editores los resultados de su trabajo científico y su esfuerzo creativo, de los que dependen su reputación y su carrera. Los derechos de los autores podrían ser violados si se ponen al descubierto detalles confidenciales de la revisión de sus manuscritos. Los revisores también tienen derechos de discreción, que debe respetar el editor. Si se alega deshonestidad o fraude, la naturaleza confidencial podría violarse, pero en cualquier otra situación debe ser respetada.

Los editores no deben descubrir información acerca de los manuscritos (incluyendo su recepción, su contenido, su situación dentro del proceso de revisión, sus críticas por los revisores, o su destino final) a cualquiera que no sean los mismos autores o los revisores.

Los editores deben aclarar a los revisores que los manuscritos enviados para su revisión son comunicaciones privilegiadas y que son propiedad privada de los autores. Por lo tanto, los revisores y los miembros del comité editorial deben respetar los derechos de los autores, no discutiendo públicamente el trabajo de los autores o apropiándose de sus ideas antes de que el manuscrito sea publicado. Los revisores no deben tener permitido hacer copias del manuscrito para sus archivos, y deben tener prohibido compartirlos con otras personas, excepto con el permiso del editor. Los editores no deben quedarse con copias de los manuscritos rechazados.

Las opiniones difieren con respecto a si los revisores deben permanecer anónimos. Algunos editores piden a sus revisores que firmen los comentarios que serán devueltos a los autores, pero la mayoría de ellos solicitan que los comentarios de los revisores no sean firmados o dejan la decisión al revisor. Cuando los comentarios no son firmados, la identidad de los revisores no debe ser revelada al autor ni a nadie más.

Algunas revistas publican los comentarios de los revisores con el manuscrito. Tal procedimiento no debe adoptarse sin el consentimiento de los autores y revisores. Sin embargo, los comentarios de los revisores pueden enviarse a otros revisores del mismo manuscrito y los revisores pueden ser notificados de la decisión del editor.

#### Revistas médicas y los medios de comunicación

El interés del público por las noticias de investigación médica ha hecho que los medios masivos de comunicación compitan vigorosamente para obtener información, tan pronto como sea posible, sobre investigaciones. En ocasiones los investigadores y las instituciones buscan la difusión de investigaciones en los medios de comunicación, sosteniendo conferencias de prensa o concediendo entrevistas, antes de su publicación completa en una revista científica.

Al público se le brinda información médica de importancia sin un período razonable de espera, y los editores tienen la responsabilidad de desempeñar su papel en este proceso. Los doctores, sin embargo, necesitan tener disponible la información completa en detalle antes de que puedan dar consejos a sus pacientes acerca de las conclusiones de los reportajes. Además, los informes de los medios sobre una investigación científica antes de que el trabajo haya sido revisado por expertos y publicado en extenso pueden dar lugar a la diseminación de conclusiones imprecisas o prematuras. Los editores pueden encontrar útiles las siguientes recomendaciones mientras buscan establecer políticas para estos asuntos:

1. Los editores pueden promover la transmisión al público de información médica, en forma ordenada, por parte de los investigadores a través de revistas con revisión por pares. Esto puede lograrse estableciendo con los autores un acuer-

do de que ellos no harán público su trabajo mientras sus manuscritos se encuentren bajo consideración o en espera de ser publicados, y mediante un acuerdo con los medios de comunicación de que ellos no lanzarán reportajes antes de la publicación en la revista, a cambio de lo cual la revista cooperará con ellos para preparar reportajes precisos (véase abajo).

2. Muy poca investigación médica tiene implicaciones clínicas tan francas y de importancia tan urgente como para que la noticia deba ser dada a conocer antes de la publicación completa en una revista. Sin embargo, en esas circunstancias excepcionales las autoridades apropiadas, encargadas de la salud pública, deben tomar la decisión y responsabilizarse de la difusión anticipada de la información a los médicos y a los medios de comunicación. Si el autor y las autoridades apropiadas desean tener un manuscrito considerado por una revista particular, el editor debe ser consultado antes de hacer pública cualquier información. Si el editor acepta la necesidad de una difusión inmediata, deben hacer a un lado sus políticas de limitación de la publicidad previa a la publicación.

3. Cuando un artículo está próximo a ser publicado, los editores pueden desear ayudar a los medios de comunicación a preparar un reportaje preciso proporcionándoles boletines de prensa, contestando preguntas, proveyéndolos de copias preliminares de la revista, o enviando a los reporteros con los expertos apropiados. Esta asistencia debe ser condicionada a la cooperación de los medios para que programen sus reportajes de forma tal que coincidan con la publicación del artículo.

#### Anuncios comerciales

La mayoría de las revistas médicas contienen anuncios comerciales, que generan ingresos para sus publicadores, pero no debe permitirse que esta comercialización influya sobre las decisiones editoriales. Los editores deben tener responsabilidad plena de la política sobre anuncios comerciales. Los lectores deben poder distinguir fácilmente entre el material comercial y el material editorial. La yuxtaposición de material editorial y comercial sobre los mismos productos o temas debe evitarse, y los anuncios no deben ser vendidos bajo la condición de que aparecerán en el mismo número que un artículo en particular.

Las revistas no deben ser dominadas por los anuncios comerciales, pero los editores deben ser cuidadosos de no publicar solamente anuncios de uno o dos anunciantes, puesto que los lectores pueden percibir que el editor ha sido influido por estos anunciantes.

Las revistas no deben contener publicidad de productos que han sido comprobados como gravemente dañinos para la salud —por ejemplo, tabaco. Los editores deben garantizar que se cumplen los estándares existentes para publicidad, o desarrollar sus propios estándares. Finalmente, para su publicación los editores deben tomar en cuenta todos los aspectos criticables de los anuncios.

#### Suplementos

Los suplementos son colecciones de artículos que tratan con



temas o tópicos relacionados, son publicados como un número separado de la revista o como una segunda parte de un número regular, y habitualmente son pagados por otras fuentes distintas a la editorial de la revista. Los suplementos pueden servir para propósitos útiles: educación, intercambio de información de investigación, facilidad de acceso a contenido con un mismo enfoque, y mejor cooperación entre entidades académicas y corporativas. Debido a las fuentes de financiamiento, el contenido de los suplementos puede reflejar sesgos en la elección de los temas y en los puntos de vista. Por lo tanto, los editores deben considerar los siguientes principios:

1. El editor de la revista debe asumir responsabilidad plena de las políticas, prácticas y contenido de los suplementos. El editor de la revista debe aprobar el nombramiento de cualquier editor del suplemento y retener la autoridad de rechazar artículos.
2. Las fuentes de financiamiento para la investigación, la reunión de personas, y la publicación deben estar claramente señaladas en un sitio prominente del suplemento, de preferencia en cada página. Siempre que sea posible, el financiamiento debe provenir de más de un patrocinador.
3. Los anuncios comerciales en los suplementos deben seguir las mismas políticas aplicadas al resto de la revista.
4. Los editores deben hacer que los lectores distingan inmediatamente las páginas editoriales ordinarias y las páginas del suplemento.
5. No debe permitirse que la organización que otorga el financiamiento haga la edición.
6. Los editores de la revista y los editores del suplemento no deben aceptar favores personales o compensación excesiva por parte de los patrocinadores de los suplementos.
7. La publicación secundaria en los suplementos debe estar claramente identificada por la cita del artículo original. Debe evitarse la publicación redundante.

#### **El papel de la columna de correspondencia**

Todas las revistas biomédicas deben tener una sección que incluya comentarios, preguntas o críticas acerca de artículos que hayan publicado y donde los autores originales puedan responder. Usualmente, pero no necesariamente, esta sección puede tomar la forma de una columna de correspondencia. La falta de una sección así niega a los lectores la posibilidad de responder a los artículos en la misma revista que publicó el trabajo original.

#### **Manuscritos contendientes basados en el mismo estudio**

Los editores pueden recibir manuscritos de diferentes autores que ofrecen interpretaciones confrontadas del mismo estudio. Ellos tienen que decidir si revisan los manuscritos contendientes que fueron enviados más o menos simultáneamente por diferentes grupos o autores, o puede pedirles que consideren uno de estos manuscritos mientras que un manuscrito en confrontación ha sido o será enviado a otra revista. Dejando a un lado la cuestión no resuelta de la propiedad de los datos, discutimos aquí lo que los editores deben hacer cuando se encuentran con manuscritos conten-

dientes basados en el mismo estudio. Se consideran dos clases de envíos múltiples: los envíos de colaboradores que no están de acuerdo con el análisis e interpretación de su estudio, y los envíos de colaboradores que no están de acuerdo en lo que representan los hechos y en qué datos deben ser publicados. Las siguientes observaciones generales pueden ayudar a los editores y a otros interesados que enfrentan este problema.

#### **Diferencias en el análisis o interpretación**

Normalmente las revistas no desearían publicar por separado artículos de miembros contendientes de un grupo de investigación que tienen análisis e interpretaciones diferentes de los datos, y debe desalentarse el envío de tales manuscritos. Si los colaboradores no pueden resolver sus diferencias en la interpretación antes de enviar un manuscrito, ellos deben considerar la posibilidad de enviar un manuscrito que contenga interpretaciones múltiples y llamar la atención del editor sobre su disputa, de modo que los revisores puedan enfocar el problema. Una de las funciones importantes de la revisión por pares es evaluar el análisis e interpretaciones de los autores y sugerir cambios apropiados para las conclusiones antes de la publicación. En forma alternativa, después de que la versión en disputa es publicada, los editores pueden desear considerar una carta al editor o un segundo manuscrito por parte de los autores en desacuerdo. Los envíos múltiples ponen al editor en un dilema. La publicación de manuscritos contendientes para ventilar las disputas de los autores puede gastar espacio de la revista y confundir a los lectores. Por otro lado, si los editores publican un manuscrito del que saben fue escrito por sólo algunos colaboradores del equipo, pueden estar negando al resto del equipo sus derechos legítimos de autoría.

#### **Diferencias en métodos o resultados informados**

En ocasiones los que realizan un trabajo difieren en sus opiniones acerca de lo que realmente fue hecho u observado, y sobre qué datos deben ser publicados. No puede esperarse que la revisión por pares resuelva este problema. Los editores deben declinar la consideración adicional de tales envíos múltiples hasta que el problema sea resuelto. Más aún, si hay alegaciones de deshonestidad o fraude, los editores deben informar a las autoridades apropiadas.

Los casos arriba descritos deben distinguirse de los casos en que autores independientes, sin colaboración mutua, envían manuscritos separados basados en análisis diferentes de datos que son públicamente disponibles. En estas circunstancias, la consideración editorial de envíos múltiples puede estar justificada, e incluso podría ser una buena razón para publicar más de un manuscrito debido a que diferentes enfoques analíticos pueden ser complementarios e igualmente válidos.

#### **Citando los "Requisitos Uniformes"**

Los Requisitos Uniformes han sido publicados en diversas revistas. Por favor, cite una versión que haya aparecido en la literatura de revistas principales el 1 de enero de 1997 o después, tales como *Ann Intern Med* 1997;126:36-47.

## Cuerpo extraño en vías aéreas inferiores

FRANCISCO NAVARRO-REYNOSO,\* JOSÉ MANUEL LORENZO-SILVA,\* JESÚS VÁZQUEZ-CORTÉS,\*  
ALFREDO PÉREZ-ROMO,\* RAÚL CICERO-SABIDO\*

Hombre de 32 años, con historia de traumatismo contuso de cuello hace 17 años.

Presentó sección del cuello de la cánula traqueal metálica (Jackson), con aspiración del cuerpo de la misma a vías aéreas inferiores; iniciando con tos en accesos disneizante y cianozante, expectoración hemoptoica y dolor retroesternal. La exploración física mostró disminución de los ruidos respiratorios en el hemitórax derecho y broncoespasmo difuso. La telerradiografía de tórax mostró cuerpo de la cánula impactada en el bronquio principal derecho.

Se realizó fibrobroncoscopia a través del traqueostoma, observándose la cánula abocada al bronquio principal derecho; se introdujo pinza del broncoscopio rígido a través del traqueostoma, y bajo visión con fibrobroncoscopia se retiró la cánula. El procedimiento no presentó ninguna complicación.

La aspiración de cuerpos extraños en la vía aérea es un hecho relativamente frecuente. Puede presentarse a cualquier edad, siendo más común en niños menores de cuatro años; en los adultos se asocia generalmente a alteraciones del reflejo epiglótico o intoxicación alcohólica. Los cuerpos extraños que con mayor frecuencia son aspirados incluyen semillas, cacahuets y monedas.

El sitio de alojamiento dependerá del tamaño del cuerpo extraño, pero 70% de éstos se localizan en el bronquio principal derecho (debido a la posición anatómica), 17% en el bronquio principal izquierdo y 13% en la tráquea.

El diagnóstico definitivo y el tratamiento de elección para la extracción de éstos, es a través del uso de broncoscopia, ya sea flexible y/o rígida, teniendo un

éxito de hasta 95%. En el resto de los casos, será necesario el realizar traqueotomía y/o broncotomía, dependiendo de la localización anatómica del cuerpo extraño.

El paciente deberá ser vigilado por 48-72 h posterior al procedimiento endoscópico, por la posibilidad de presentar edema de cuerdas vocales, de la laringe, de tráquea o bronquios, así como broncoespasmo o neumotórax.



Figura 1. Telerradiografía de tórax. Muestra la cánula de la traqueostomía, abocada al bronquio principal derecho.

### Referencias

1. Andulmajid OA, Ehied AM, Motameh MM, Kleibo IS. Aspirated foreign bodies in tracheobronchial tree. Report of 250 cases. *Thorax* 1986;31:635-640.
2. Brooks JW. Foreign bodies in the air and food passages. *Ann Surg* 1982;175:720-732.
3. Fraser RG, Paré JAP. *Diagnosis of Diseases of the Chest*, 2a. ed. Filadelfia: WB Saunders Co., 1979.



Figura 2. Imagen endoscópica. Muestra la cánula dentro de la tráquea y abocada al bronquio principal derecho.

\* Unidad de Neumología y Cirugía de Tórax, Hospital General de México, SS, México, DF.

Correspondencia: Dr. Francisco Navarro Reynoso, Telchac 127, Jardines del Ajusco, CP 14200, México, DF. Teléfono: 644-66-05.

Buena **medicina**  
en buen **español**

La hemeroteca médica personal pone a su alcance el más importante catálogo de revistas de especialidades médicas, tanto por la cantidad de títulos como por la calidad de su contenido. Se trata de un esfuerzo conjunto de organizaciones de médicos de todas las especialidades de la medicina y de la editorial de esta revista y otras diez publicaciones médicas en México, y Grupo Masson España para ofrecer al honorable cuerpo médico mexicano revistas de especialidades médicas a precios accesibles, con calidad internacional. El Grupo Masson es parte de un importante conglomerado de editoriales que publica en Francia, España, Italia, Bélgica, Inglaterra, Canadá, México y Estados Unidos, entre otros países, bajo conocidos nombres como Salvat, Larousse, Masson, Espasa-Calpe, Planeta y Little-Brown.

HEMEROTECA  
**MEDICA**<sup>®</sup>  
*personal*

REVISTAS MEDICAS QUE YA ESTAN  
A LA VENTA POR SUSCRIPCIÓN

- Anestesia en México, 7 números \$400 • Revista de la Sociedad Española del Dolor, 6 números \$490 • Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología (España), 4 números \$480 • Dermatología Cosmética (España), 4 números \$660 • Dermatología, Revista Mexicana, 6 números \$400 • Actas Dermo-sifilográficas (España), 10 números \$910 • Enfermería Intensiva (España), 4 números \$420 • Geriátricos (Enfermería geriátrica, España), 3 números \$400 • Revista Española de Enfermedades Digestivas, 12 números \$950 • Revista Española de Geriatría y Gerontología, 6 números \$610 • Progresos de Obstetricia y Ginecología (España), 10 números \$870 • Toko-Ginecología Práctica (España), 12 números \$580 • Enfermedades Infecciosas y Microbiología (México), 7 números \$400 • Microbiología (España), 4 números \$1,080 • Análisis Clínicos (España), 6 números \$825 • Revista Iberoamericana de Cuidados Intensivos (México), 4 números \$350 • Rehabilitación (España), 6 números \$940 • Fisioterapia (España), 6 números \$520 • Revista de la Asociación de Medicina Interna de México, 7 números \$400 • ATP Energía y Movimiento (México), 6 números \$300 • Neumología y Cirugía de Tórax (México), 4 números \$350 • Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines, 6 números \$540 • Soprodent (España), 4 números \$480 • Revista de Ortopedia y Traumatología (España), 6 números \$940 • Acta Otorinolaringológica Española, 6 números \$690 • Patología, Revista Latinoamericana (México), 4 números \$400 • Revista Española de Pediatría, 6 números \$530 • Radiología (España), 9 números \$900 • SIDA/ETS (Conasa, México), 4 números \$240 • Trauma (México), 4 números \$350 • Urología Integrada y de Investigación (España), 4 números \$980.

Para obtener mayor información sobre las revistas de la **HEMEROTECA MÉDICA PERSONAL** favor de dirigirse a **Distribuidora Editorial de México SA de CV (DIEMEX)** Tel. 544 79 53 Fax 689 65 45 México, D.F. LADA sin costo 91-8009 3606

CCM

Comunicaciones Científicas y Médicas



(KETOTIFENO)  
**ZADITEN**<sup>®</sup>



INFORMACION PARA RECIBIR REDUCIDA

**ZADITEN** (Ketotifen). FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN. Comprimidos con 1.0 mg de Ketotifeno. Jarabe con 0.2 mg de Ketotifenol/ml. Solución con 0.2 mg de Ketotifenol/ml. Solución Gólicas con 0.2 mg de Ketotifenol/ml (D.C.). rec. en todas las cajas el Ketotifeno se presenta en forma de hidrógeno-umarato. INDICACIONES ESPECÍFICAS. Preventivo del asma y alergias. Prolisa a largo plazo del «Ama bronquíal de todo tipo (incluidas las formas crónicas, Bronquitis alérgica, Síndrome asmático asociado a la fiebre del heno. Zaditen® no es eficaz para suprimir las crisis de asma una vez establecidas. Prolisa y tratamiento de las reacciones alérgicas multialérgicas. Únicamente aguda y crónica. Dermatitis alérgicas. Añeja y conjuntivitis alérgicas. CONTRAINDICACIONES. Hipersensibilidad al ketotifeno o a los demás componentes de la fórmula. Este medicamento contiene un anestésico local por lo que no debe darse a niños menores de un año ni a mujeres lactando. No debe administrarse simultáneamente con medicamentos depresores del sistema nervioso ni con bebidas alcohólicas. PRECAUCIONES Y RESTRICCIONES USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA. La administración de fármacos antielménticos sistémicos y profiláticos no se deberá suprimir bruscamente al iniciar el tratamiento con Zaditen® a largo plazo. No se aplica especialmente a los contraceptivos orales. En caso de uso de la píldora se deberá tener en cuenta el riesgo de embarazo postcoital de grandes madre que reciben dosis variables, no se ha establecido su seguridad durante el embarazo humano. Por lo tanto, Zaditen® sólo se administrará a mujeres embarazadas en caso de absoluta necesidad. El ketotifeno se absorbe en el lacte materno, por consiguiente, las madres que reciben Zaditen® no deberían amamantar o sea sea. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSA: Al principio del tratamiento puede presentarse sedación y aza vez seguridad de boca o ligera inactividad. Efectos que por lo general desaparecen espontáneamente con la continuación del tratamiento. Se han observado ocasionalmente síntomas de estimulación del SNC, tales como excitación, inquietud, insomnio, ansiedad y nerviosismo, particularmente en niños. También se ha reportado aumento de peso. Esta vez se ha descrito una asociación entre la administración de Zaditen® y la cistitis. Se han reportado casos aislados de reacciones cutáneas severas (asma multiforme, síndrome de Steven-Johnson), con una ocurrencia de aproximadamente un caso entre 2 millones de pacientes expuestos a Zaditen®. RESTRICCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE USO GENERAL: El Zaditen® puede potenciar los efectos de los depresores del SNC, los antihistamínicos y el alcohol. En estas cosas se ha observado una reducción reversible del número de trombocitos en pacientes a los que se administraba el ketotifeno junto con hipocloruros. PRECAUCIONES Y REACCIÓN CON ESTROGENOS, MALIGNOS, TERAPEUTAS Y SOBRE LA FERTILIDAD. No se han reportado estos efectos. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Adultos. Un comprimido (1 mg), 2 veces al día (mañana y noche), en el caso de los pacientes susceptibles a la sedación, se recomienda un incremento moderado de la dosis durante la primer semana de tratamiento con una dosis inicial de medio comprimido. 2 veces al día, que se aumentará progresivamente hasta la dosis terapéutica completa. En caso necesario, se puede aumentar la dosis hasta 4 mg al día es decir, 2 comprimidos de Zaditen® en 2 veces. A las dosis más elevadas debe esperarse un más pronto inicio del efecto terapéutico. Niños. Niños desde 1 año hasta los 5 años de edad: 0.05 mg (o sea 1 gota de la Solución Gólicas) por la mañana y 2 veces al día (mañana y noche) Simple; o un niño de 10 kg de peso, se le administrarán 30 gotas por la mañana y por la noche. Niños mayores de 5 años de edad: 5 ml (o sea 1 cucharadita) de jarabe o 1 comprimido (1 mg) dos veces al día (mañana y noche) en el caso de los comidos. Las observaciones clínicas indican que los niños que reciben el ketotifeno necesitan una dosis mayor en mg/kg de peso corporal que los adultos para obtener resultados óptimos. Esta dosis más elevada se logra también como los otros fármacos (véase también las advertencias) pero las dosis recomendadas pueden reducir gradualmente el efecto terapéutico con Zaditen® hasta un nivel de 1 mg/kg de peso corporal. Los niños mayores de 5 años de edad pueden recibir también las dosis recomendadas. Las reacciones adversas simultáneamente con Zaditen® y broncodilatadores pueden reducir gradualmente el efecto terapéutico completo. Por consiguiente, para los pacientes que no respondan adecuadamente en unos primeros, se sugiere conservar el tratamiento con Zaditen® durante 2 o 3 meses como mínimo. Si es necesario interrumpir Zaditen® se hará progresivamente durante un período de 2 a 4 meses. Lo que los síntomas de asma pueden reaparecer. SOBREDOSIFICACIÓN D. INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO): Los principales síntomas de sobredosificación aguda pueden ser espasmos en niños, somnolencia, sedación profunda, confusión, desorientación, taquicardia, hipotensión, hiporeflexibilidad, convulsiones, tiris como reversible. El tratamiento deberá ser sintomático. Si el fármaco se ha ingerido muy recientemente, se deberá hacer contenido gástrico. La administración de carbón activado puede ser beneficiosa. Si fuera necesario, se recomienda tratamiento sintomático y vigilancia y vigilancia del sistema cardiovascular. Si se presenta excitación y convulsiones, se pueden utilizar fármacos de acción como el benzodiazepinas. PREPARACIONES. -Cajas con 30 comprimidos, -Jarabe con 120 ml de jarabe -Frasco con 120 ml de solución, -Frasco gotero con 20 ml de solución. LEYENDA DE PRESECCION. Este medicamento contiene un antihistamínico. No debe usarse en mujeres lactando. No debe administrarse simultáneamente con medicamentos depresores del SNC, ni con bebidas alcohólicas. No se debe dar alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Usar solo para el uso médico. Para mayor información comuníquese a: Sanofar de México, S.A. de C.V., Av. Anzoátegui No. 1322, Col. Del Valle, C.P. 06100, México, D.F. Teléfono: (52) 5475 5555, Solución (52) 5475 5555, Jarabe (52) 5475 5555 S.S.A. Solución Gólicas (52) 5475 5555. PPR No. REA-1367/95. Clave: DE/JAU-1, J-2, JN-1, JSM 08/25/97.

® Marca registrada.

BILOGRAFIA

- 1) Huelo J. Ketotifeno en la profilaxis del asma infantil. *Actas Immunopatol*, 1985; (13): 1-7.
- 2) H. J. Morlock, J. M. Diezendorf, E. Cavanah, et al. A Multicentre Evaluation on Safety and Efficacy of Ketotifen Drop Solution Intra and Children with Bronchial Asthma. *European Journal of Clinical Research* 1991; 13:12.
- 3) Huelo J. Ketotifeno en el tratamiento del asma bronquial alérgica. *Rev. Alergia México* Vol. 38, pp. 151-157 (1991).
- 4) S. G. Warburg, F. Probst, S. Furrer, L. Jenckel, et al. Improvement of "Quality of Life" of Young Asthmatic Children on Ketotifen Therapy. *Acta Immunol. New* 1991; Suppl. 1, p. 104, abstr. No. 55.
- 5) Huelo J. and I. Kishimoto. Clinical Evaluation of Five-Year Continuous Prophylaxis of Children's Bronchial Asthma Using Ketotifen Capsule. *Respiration*. *Pediatr. Clin. (Japan)* Vol. 42, pp. 589-600 (1991).
- 6) G.J. Butts and O. Romes. Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study. *Clinical and Experimental Allergy* 1995; Volume 25 p. 548-571.
- 7) Peter Radziejew, John M. Wenzler, et al. Zaditen® (SGBE) Permit Once-Daily Dosing with Superior Efficacy in the Prophylaxis of Asthma. *Journal of Asthma*, 1992; 105-115 (1992).
- 8) L. Alegre-Pérez, C. Pérez, et al. Bronchospasmo Oxidativo y el Tratamiento con Ketotifeno en Niños con Asma. *Revista Mexicana de Alergia e Inmunología Clínica* 1993; 63: 144-148.
- 9) K. Horino, A. Kawachi, Y. Mizushima, et al. Comparison of the Effects on Bronchial Hyperresponsiveness of antiasthmatic and beta-adrenergic agonists in long-term bronchial asthma. *Allergy* 1993; 48: 146-152.

NOVARTIS

SANOFAR DE MÉXICO S.A. DE C.V.  
Autosur, Av. 1322, Col. Valle


The advertisement features a vibrant background of several balloons in shades of pink, orange, yellow, and green against a clear blue sky. The text is overlaid on this background. At the top left, there is a stylized logo consisting of blue and white wavy lines. The main product name 'ZADITEN' is written in large, bold, white capital letters with a registered trademark symbol. Above it, '(KETOTIFENO)' is written in smaller white capital letters. Below the product name, the text 'el preventivo antiasmático oral' is written in white. On the left side, a vertical text block reads 'EFECTIVAMENTE, YA ES TIEMPO DE CAMBIAR DE AIRES...'. On the right side, there is a bulleted list of four benefits. At the bottom right, the Novartis logo and name are visible.

(KETOTIFENO)  
**ZADITEN**<sup>®</sup>

el preventivo antiasmático oral

EFECTIVAMENTE,  
YA ES  
TIEMPO DE  
CAMBIAR  
DE AIRES...

- disminuye frecuencia, duración e intensidad de las crisis <sup>1,2,3</sup>
- mejora la calidad de vida del paciente <sup>4,5</sup> favoreciendo su tranquilidad y de quienes lo rodean
- es útil como tratamiento profiláctico del asma <sup>6,7</sup>
- administración por vía oral, sólo 2 veces al día <sup>8,9</sup>

 NOVARTIS



**Próximamente.**

**...la eficacia  
preventiva  
en asma hoy.**



Derechos Reservados © 07-1997  
Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V.  
Av. División del Norte 3377-Col. Xolepingo México, D.F.  
6-98-SGA-97-MEX-296-J

**AIR**

# NEUMOLOGIA

## Y CIRUGIA DE TORAX

Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax y del Consejo Nacional de Neumología  
Vol. 56 Número 4  
Octubre-diciembre, 1997

# 4

Número



### Apnea obstructiva del sueño

- Lesiones traqueobronquiales
- Apnea obstructiva del sueño
- Bronquio traqueal





# El Asma es un problema de 24 horas

**Serevent**\*  
Salmeterol aerosol

El broncoestabilizador  
de 12 horas continuas



- **B<sub>2</sub> Agonista de larga duración.**
- **Protege al paciente de los síntomas, particularmente los nocturnos, en la mejor vía de administración: La inhalada. (1,2,3)**
- **Efecto directo en el sitio de la acción.**

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA Serevent 1.-NOMBRE COMERCIAL Y GENERICO:** Serevent. Salmeterol. 2.- **FORMA FARMACEUTICA:** Suspensión en aerosol. Fórmula para el tratamiento regular a largo plazo en pacientes con: Asma, Bronquitis crónica, Enfisema, Asma inducida por ejercicio, Asma nocturna y otras patologías con obstrucción reversible de vías aéreas. 4.- **CONTRAINDICACIONES:** En los siguientes casos: •Tirotoxicosis. •En los 2 primeros trimestres del embarazo y el periodo de lactancia. •En niños menores de 6 años. •No deberá ser utilizado para aliviar las crisis asmáticas (por su inicio de acción más lento). •Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. 5.- **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** • La experiencia del uso durante el embarazo y la lactancia es limitada y debe considerarse si el beneficio previsto para la madre es mayor que cualquier otro riesgo posible para ella y el feto. 6.- **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** •Se ha reportado temblor, asociado a ser pasajero, relacionado con las dosis y disminuye con el tratamiento regular; cefalea y palpitations subjetivas. •Puede presentarse broncoespasmo paradójico. 7.- **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:** Los bloqueadores beta no selectivos, como el propranolol, nunca deben prescribirse para el asma, y por lo tanto no deben asociarse con Serevent. Los niveles plasmáticos de Serevent son tan bajos que es poco probable que se verifiquen interacciones con otras drogas. 8.- **PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** No se encontraron efectos que se consideraran de importancia clínica en términos de toxicidad genética o sobre la fertilidad en los estudios de Serevent entre ratas blancas y en conejos holandeses, en pruebas a corto plazo incluyendo las máximas concentraciones tóxicas. La evaluación del potencial oncogénico, en ratas y ratones, a largo plazo con Serevent no indicó riesgo asociado con las concentraciones terapéuticas. Serevent debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis. No es necesario ajustar dosis en pacientes con disfunción renal o de edad avanzada. 9.- **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACION:** Vía inhalada oral. (cada disparo otorga 25 mcg. de Salmeterol). Adultos. Dos disparos dos veces al día. (cada 12 hrs.) Dosis total diaria 100 mcg. En pacientes con obstrucción severa. Se recomienda 4 disparos dos veces al día. (cada 12 hrs.) Dosis total diaria 200 mcg. Niños. (6 años en adelante). Dos disparos (50 mcg) 2 veces al día. (cada 12 hrs.) El beneficio se hace evidente después de las primeras dosis y con el uso regular. El efecto terapéutico sucede en un periodo de 10-20 minutos. 10.- **SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:** Los signos y síntomas son: Temblor, Cefalea y Taquicardia. El antídoto es un agente Beta bloqueador cardioselectivo. 11.- **PRESENTACION:** Frasco de aluminio con dispositivo inhalador presurizado con válvula dosificadora que descarga 25 mcg. de Serevent por disparo. Frasco con 5.1 g. que contiene 60 dosis. 12.- **LEYENDAS DE PROTECCION:** •Literatura exclusiva para médicos. •Su venta requiere receta médica. •No se deje al alcance de los niños. •El empleo de este medicamento en el embarazo y la lactancia será sólo bajo la responsabilidad del médico. 13.- **FABRICADO POR:** Glaxo Group, Ltd. Greenford Road Greenford Middlesex UB6 CHE England. 14.- **ACONDICIONADO Y DISTRIBUIDO POR:** Glaxo de México, S.A. de C.V. Calz. México-Xochimilco 4900 Col. San Lorenzo Huipulco 14370, México, D.F. 15.- **REG. No. 438M93 S.S.A. CLAVE: FER 14335/94 IMED:HE:R-19625/95 BULCOGARRA. 1. Britton M. Eur Resp J 1991;4:288-292. 2. Pearlman Ds, et al. A comparison of salmeterol with albuterol on the treatment of mild to moderate asthma. The New Journal of Medicine 1992 vol 327 no. 20 pp 1420-1425. 3. Palmer JBD. Eur Respir Rev 1991, 1, 4, 297-300.**

**Glaxo**



Protección continua  
de 0 hasta 12 horas

12

en sólo  
3 minutos

NOVARTIS

este pendiente...



(KETOTIFENO)

# ZADITEN®

el preventivo antiasmático oral

**EFFECTIVAMENTE,  
YA ES  
TIEMPO DE  
CAMBIAR  
DE AIRES...**

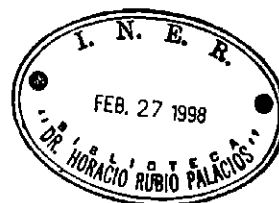
- disminuye frecuencia, duración e intensidad de las crisis <sup>1,2,3</sup>
- mejora la calidad de vida del paciente <sup>4,5</sup> favoreciendo su tranquilidad y de quienes lo rodean
- es útil como tratamiento profiláctico del asma <sup>6,7</sup>
- administración por vía oral, sólo 2 veces al día <sup>8,9</sup>

 NOVARTIS

# NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Neumol. Cir. Tórax (Méx.)

Órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, anteriormente  
**Revista Mexicana de Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio**, fundada en 1939.  
Órgano oficial del Consejo Nacional de Neumología.



# 4

Volumen 56  
Octubre-diciembre, 1997

Publicación indizada en las bases de datos:  
**PERIODICA** (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias, CICH-UNAM), Disco Compacto **BLAT**  
(Bibliografía Latinoamericana, CICH-UNAM) y **BIBLIOMEX SALUD** (UNAM, IMSS, SSA).

# NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Neumol. Cir. Tórax (Méx.)

Dirigir correspondencia a: Dr. Héctor Ponce de León y/o Dr. Francisco Navarro Reynoso, editor revista Neumología y Cirugía de Tórax, Comunicaciones Científicas Mexicanas, Calzada General Anaya Núm. 330, Col. Del Carmen, Coyoacán, CP 04100, México, DF. Tel.: 658-82-22, fax: 658-61-33, Medicina@mail.internet.com.mx

## MESA DIRECTIVA 1997-1999

*Dr. León Green Schneeweiss*  
Presidente

*Dr. Manuel Díaz Rodríguez*  
Vicepresidente

*Dr. José Elizalde González*  
Secretario

*Dr. Elma Correa Acevedo*  
Tesorera

### VOCALES

*Dr. Gabriel de la Escosura R.*  
Área Metropolitana

*Dr. Juan Antonio González Don*  
Área Centro

*Dr. Luis Aguilar Padilla*  
Área Sur

*Dr. Domingo Lizardi García*  
Área Norte

### EDITORES DE LA REVISTA

*Dr. Héctor Ponce de León*  
*Dr. Francisco Navarro Reynoso*

## CONSEJO EDITORIAL

### NACIONAL

*Dr. Raúl Cicero Sabido*  
Hospital General de México,  
México, DF.

*Dr. Manuel Díaz Rodríguez*  
Hospital Universitario Dr. J. E. González  
Monterrey, Nuevo León.

*Dra. Teresa Fortoul Van der Goe*  
Universidad Nacional Autónoma de México,  
México, DF.

*Dr. Antonio Padua Gabriel*  
Instituto Mexicano del Seguro Social,  
Torreón, Coahuila.

*Dr. Gerardo F. Rico Méndez*  
Instituto Mexicano del Seguro Social,  
México, DF.

*Dr. Julio Sandoval Zárate*  
Instituto Nacional de Cardiología,  
México, DF.

*Dr. Moisés Selman Lama*  
Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias,  
México, DF.

*Dr. José Luis Téllez Becerra*  
Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias,  
México, DF.

### INTERNACIONAL

*Dr. Robert E. Fromm Jr.*  
The Methodist Hospital and Baylor  
College of Medicine, Houston, Texas, USA.

*Dr. Enrique Lau Cortés*  
Hospital Dr. Rafael Hernández,  
Chiriquí, Panamá.

*Dr. Kenneth M. Moser*  
UCSD Medical Center, San Diego,  
San Diego, California, USA.

*Dr. Stuart W. Jamieson*  
University of California, San Diego,  
San Diego, California, USA.

*Dr. Juan Manuel Luna*  
Hospital F.D. Roosevelt,  
Guatemala, Guatemala.

*Dr. Hugo Rodríguez Medina*  
Instituto Hondureño del Seguro Social,  
Tegucigalpa, Honduras.

*Dr. Joseph Varon*  
The University of Texas, MD Anderson  
Cancer Center, Houston, Texas, USA.

La revista *Neumología y Cirugía de Tórax* es el órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, se publica trimestralmente. Los derechos de reproducción del contenido y las características gráficas de la presente edición (inclusive por medios electrónicos) se hallan reservados de acuerdo a la Ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericana e Internacional de Derechos de Autor. Todos los Derechos Reservados © 1985. Registro de Publicación Periódica No. 010198 autorizado por SEPOMEX. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados revierte a sus autores. Certificados de licitud de título y contenido Nos. 8331 y 5011 respectivamente. Es una publicación producida por **Comunicaciones Científicas Mexicanas, S.A. de C.V.** Calzada General Anaya No. 330, Col. Del Carmen, Coyoacán, CP 04100, México, D.F., Tel: 547-12-18. Suscripción anual en México \$350.00, para otros países US \$55. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con suscripciones deben dirigirse a: DIEMEX, SA de CV, Dirección de Distribución, Av. Taxqueña 1333, Col. Campestre Chuhubusco, 04201, México, DF., teléfono: 544-79-53 y fax: 689-85-45.

# NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Vol. 56, Núm. 4, 1997



## CONTENIDO

### EDITORIAL

- 89 Educación médica continua en neumología  
*Raúl Cicero*

### ARTÍCULO ORIGINAL

- 92 Resección de lesiones traqueobronquiales con  
broncoscopia láser Nd:YAG  
Estudio preliminar  
*Jesús Vázquez Cortés, Francisco Navarro Reynoso,  
Alfredo Pérez-Romo, Natividad Rentería Peña,  
Raúl Cicero Sabido*

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 99 Síndrome de la apnea obstructiva del sueño  
*Manuel Díaz Rodríguez, Adrián Rendón Pérez*

### CASO CLÍNICO

- 107 Tumor fibroso solitario de la pleura.  
Informe de un caso  
*Hilda Mendoza Ramón, Olivia Bieletto Trejo,  
Javier Baquera Heredia, Rafael Padilla Longoria*

### IMAGEN BRONCOSCÓPICA

- 111 Bronquio traqueal, imagen broncoscópica  
*Francisco Navarro, Jesús Vázquez, Natividad  
Rentería, José Lorenzo, Raúl Cicero, Daniel  
Figueroa, Alfonso de la Torre*

### CARTAS AL EDITOR

- 113 Aclaraciones sobre el número 1  
del volumen 56 de la revista  
*Mario H. Vargas, Juan Urueta Robledo*
- 114 Quimioprofilaxis en tuberculosis  
drogorresistente  
*Carlos Pérez-Guzmán*
- 116 El control de la tuberculosis.  
¡Vuelta al enfoque ya olvidado!  
*Damaso Fernández Lira*

Índice acumulativo de artículos  
del volumen 56, 1997

Índice onomástico del volumen 56, 1997

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 89 Continuous medical education in neumology  
*Raúl Cicero*

### ORIGINAL ARTICLE

- 92 Resection of tracheobronchial lesions with  
bronchoscopic laser Nd:YAG  
A preliminary study  
*Jesús Vázquez Cortés, Francisco Navarro Reynoso,  
Alfredo Pérez-Romo, Natividad Rentería Peña,  
Raúl Cicero Sabido*

### REVIEW ARTICLE

- 99 Obstructive sleep apnea syndrome  
*Manuel Díaz Rodríguez, Adrián Rendón Pérez*

### CLINICAL CASE

- 107 Fibrous solitary tumor of the pleura.  
Report of a case  
*Hilda Mendoza Ramón, Olivia Bieletto Trejo,  
Javier Baquera Heredia, Rafael Padilla Longoria*

### BRONCHOSCOPIC IMAGE

- 111 Tracheal bronchus, bronchoscopic image  
*Francisco Navarro, Jesús Vázquez, Natividad  
Rentería, José Lorenzo, Raúl Cicero, Daniel  
Figueroa, Alfonso de la Torre*

### LETTERS TO THE EDITOR

- 113 Considerations about the number 1,  
volume 56, of this magazine  
*Mario H. Vargas, Juan Urueta Robledo*
- 114 Chemoprophylaxis in multidrug-resistant  
tuberculosis  
*Carlos Pérez-Guzmán*
- 116 The control of tuberculosis.  
Let's return to the already forgotten approach!  
*Damaso Fernández Lira*

Accumulative articles index of the volume 56,  
1997

Author index of the volume 56, 1997

# SOCIEDAD MEXICANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX, A.C.

## XXXI REUNIÓN NACIONAL

MARZO 18 AL 21, 1998

CENTRO DE CONVENCIONES MORELIA, MICHOACÁN

HORARIO	MÉRCOLES 18	JUEVES 19	VIERNES 20	SÁBADO 21	
8:00-8:10	<b>C U R S O S  P R E C O N G R E S O</b>	SIMPOSIO I "ASMA EN EL NIÑO" DR. LORENZO PÉREZ FERNÁNDEZ	SIMPOSIO I "ASMA EN EL ADULTO" DRA. ROCÍO CHAPELA DR. IRWIN ZIMENT	TALLER INTERACTIVO "NODULO PULMONAR SOLITARIO" DR. ANTONIO PADUA (CLÍNICA); DR. GUILLERMO ELIZONDO RÍOJAS (MAGENOLOGÍA); DR. DAVID SUGARBAKER (CIRUGÍA); RITA SOTELO (PATOLOGÍA)	
		CEREMONIA INAUGURAL DR. LEÓN GREEN S.			
8:00-9:30		SIMPOSIO II "DERRAME PLEURAL" DR. JOSÉ MORALES GÓMEZ	SIMPOSIO II "BRONCOSCOPÍA TERAPEÚTICA" DR. FRANCISCO NAVARRO REYNOSO	SIMPOSIO II "NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES" DR. MOISÉS SELMAN LAMA	
9:40-10:15		CONFERENCIA MAGISTRAL DR. JAIMÉ VILLALBA CALOCA	9:30-10:15 CONFERENCIA MAGISTRAL DR. RAÚL CICERO SABIDO	9:30-10:15 CONFERENCIA MAGISTRAL "TRATAMIENTO DEL MESOTELIOMA PLEURAL" DR. DAVID SUGARBAKER	
10:15-11:00		<b>RECESO</b>			
11:00-12:30		TRABAJOS LIBRES (6/SALÓN) (ORALES)	TRABAJOS LIBRES (6/SALÓN) (ORALES)	TRABAJOS LIBRES SIMPOSIO DE PÓSTERS	
12:30-13:15		INFECCIONES RESPIRATORIAS COORDINADOR: DR. IRWIN ZIMENT	CONFERENCIA MAGISTRAL ¿CUÁL ES EL MEJOR TRATAMIENTO DEL CÁNCER BRONCOGÉNICO III-A? DR. CARLOS IBARRA PÉREZ	CONFERENCIA MAGISTRAL SIMPOSIO DR. OCTAVIO RIVERO	
13:15-14:45		<b>COMIDA</b>			
14:45-15:30		<b>VISITA, EXPOSICIÓN Y PÓSTERS</b>			
15:30-17:00		TALLER INTERACTIVO TEP DR. CARLOS JERJES SÁNCHEZ DÍAZ	SIMPOSIO III: "TbP EN MÉXICO" 1950-1975-1997 DR. EDUARDO SADA DR. JESÚS RAMOS	SIMPOSIO III: "CONTROVERSIAS DE CIRUGÍA DEL EPOC" PRO: DR. DAVID SUGARBAKER CON: DR. IRWIN ZIMENT	
	SIMPOSIO IV: "HIPERTENSIÓN PULMONAR PRIMARIA" DR. JULIO SANDOVAL ZARATE	SIMPOSIO IV: "VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA" DR. JOSEPH VARON	SIMPOSIO II: "PATOLOGÍA DEL SUEÑO" COORDINADOR: DR. MANUEL DÍAZ RODRÍGUEZ		
17:00-18:30	TRABAJOS LIBRES (6/SALÓN) (ORALES)	SIMPOSIO PÓSTERS I	RESULTADOS CONCURSO RADIOGRÁFICO Y GASOMÉTRICO COORDINADOR: DR. ANTONIO PADUA		
20:00-23:00	COCTEL DE BIENVENIDA	CONCIERTO	SESIÓN DE NEGOCIOS	CENA DE PREMIAÇÃO CLAUSURA	

# Educación médica continua en neumología

RAÚL CICERO SABIDO\*



- L**a educación médica continua puede definirse como el conjunto de actividades de aprendizaje que un profesional hace con diferentes objetivos, entre los cuales están:
1. Actualización de conocimientos sobre temas de su especialidad.
  2. Aprendizaje de destrezas en el caso de nuevas tecnologías o procedimientos novedosos.
  3. Adquisición de conocimientos de la problemática de su especialidad en el campo de la salud pública.
  4. Eventualmente, aspectos relacionados con la enseñanza.

En realidad, un especialista preocupado por su superación académica busca oportunidades para lograr que el ejercicio profesional sea más eficiente a través de su práctica cotidiana, pero no siempre es ésta la única motivación, sino que también se persigue la obtención de un crédito a través del otorgamiento de un diploma o constancia de asistencia a un determinado curso, con el fin de efectuar actividades en busca de un beneficio económico.<sup>1-6</sup>

La educación médica continua tiene dos aspectos, uno formal y otro no formal; en el primer caso existe un programa académico y una evaluación; en el segundo las actividades pueden llevarse a cabo en forma grupal, pero no existe una valoración de los conocimientos que sobre el tema se han logrado adquirir.

Sin embargo, oficialmente la educación médica continua, para ser validada académica y legalmente, debe apegarse a la *Norma Oficial Mexicana para la Valoración de Educación Médica Continua* de la Dirección General de Enseñanza en Salud elaborada en coordinación con las instituciones de salud educativas y académicas de México y próxima a publicarse oficialmente.

Destaca dentro de este contexto la existencia del llamado proceso de autoenseñanza, en el cual el alumno, si tiene la necesidad y el interés personal de resolver problemas con instrumentos didácticos autoadministrados, puede contar con asesoría y supervisión eventuales, en programas como los que ofrece la universidad abierta.

Los cursos y conferencias ligados a congresos y reuniones de la especialidad no son tomados en cuenta por ser actividades no formales sujetas a preferencias particulares.

Los créditos otorgados se basan en el número de horas teóricas y teoricoprácticas en el caso de las actividades formales y en puntuaciones arbitrarias para las no formales.

Los cursos de educación médica continua dirigidos expresamente a neumólogos son muy pocos; fue factible obtener información de los siguientes:

- Curso "Neumología al día", organizado inicialmente por la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, este año por el INER.

\* Jefe del servicio de la Unidad de Neumología Alejandro Celis, Hospital General de México, Facultad de Medicina, UNAM.



- “Curso de broncoscopia y toracoscopia” del propio INER y de instituciones privadas; Hospital Metropolitano y Hospital ABC, con duración de una semana.
- “Curso de cardioneumología” del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- “Curso de endoscopia torácica” de la unidad de neumología “Alejandro Celis” del Hospital General de México, con duración de seis meses.

Existen otros cursos impartidos en las instituciones mencionadas que están dirigidos a médicos generales, como es el caso de:

- “Actualización de la tuberculosis en el niño y el adulto” de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica de la Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades y la Unidad de Neumología Alejandro Celis del Hospital General de México.
- “Las bases científicas del tratamiento de la tuberculosis” de la Facultad de Medicina y la Unidad de Neumología Alejandro Celis.
- “Tuberculosis” del INER y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares.

Independientemente de la calidad de estos cursos, conviene señalar que los asistentes, además de médicos generales y algunos especialistas, son residentes de la especialidad, obligados a inscribirse para obtener parte de los créditos que les corresponden en el curso universitario de especialización en neumología, y en este caso las actividades docentes no son propiamente de educación médica continua.

En el catálogo de educación continua del IMSS de la Unidad de Investigación Educativa (Nivel Central DF), entre más de 400 cursos sólo se ofrecen tres de neumología: “Padecimientos respiratorios en pediatría”, “Terapia respiratoria” y “Urgencias toracopulmonares”, de los cuales sólo el último es impartido por neumólogos; en las otras dos regiones estatales no se registra ninguno. En el ISSSTE no se obtuvo ninguna información al respecto; tal pareciera que las autoridades educativas de la seguridad social dan como un hecho que cualquiera sabe neumología, y, peor aún, que cualquiera puede ejercerla.

Es necesario decir que, en cambio, un tema muy socorrido es el de asma bronquial, del cual se registran

numerosos cursos, coordinados principalmente por alergistas y pediatras, inclusive algunos de ellos repetidos en ciudades del interior de la República. Pero prácticamente todos estos cursos tienen una orientación comercial para promover un determinado producto y están abiertamente patrocinados por la industria farmacéutica; ninguno de estos cursos habla, por ejemplo, de las complicaciones infecciosas en el asma o del fracaso de los tratamientos tradicionalmente preconizados en casos de difícil manejo, ni de la fisiopatología de la insuficiencia respiratoria que ocurre en los asmáticos. La misma situación existe con los cursos de infectología sobre padecimientos respiratorios: la mayoría de los asistentes no son neumólogos, pero algunos acuden con un afán de protagonismo dirigido a la obtención de clientela privada.

Otras actividades de educación médica continua están dedicadas a la metodología de bioestadística, al diseño de protocolos y a la metodología de la investigación, conocimientos importantes, pero que no se refieren específicamente a temas neumológicos, y además están abiertos a todo aquel que desee inscribirse, ya que están dirigidos a médicos en formación.<sup>7</sup>

Es posible concluir que la educación continua en neumología en México, es prácticamente inexistente, salvo las escasas excepciones anotadas; existen propuestas como la de la Sociedad Jalisciense de Neumología, Cirugía de Tórax y Fisiología Pulmonar y de Neumología de Durango, en el sentido de fortalecer las actividades de educación continua.

Aunque la comparación quizás no es válida, el American College of Chest Physicians ofrece por lo menos un programa mensual de educación continua sobre temas diversos; por ejemplo, ventilación mecánica, medicina y cuidados críticos, cirugía torácica general (directamente relacionada con problemas neumológicos) y otros.

Cabe preguntar: si la neumología registra un progreso impresionante en otros países y cada día hay más publicaciones internacionales sobre esta especialidad y en diferentes revistas es factible ver numerosas ofertas de trabajo, ¿por qué en México existe una parálisis profesional de la neumología?

No se pretende de ninguna manera negar el esfuerzo realizado por algunas instituciones, pero esto no basta; es altísimo el costo de las conductas iatrogénicas e inadecuadas de los médicos generales e internistas me-

tidos a la pseudoneumología. Infortunadamente el apoyo político de las grandes instituciones del Sector Salud es indispensable para lograr la formación de servicios neumológicos a cargo de neumólogos expertos.

De la misma manera, se requiere convencer a las instituciones de educación superior de que la neumología y otras especialidades no pueden desaparecer por orden superior; el diseño curricular de la carrera de medicina debe contemplar estas materias.

Es conveniente un intercambio permanente entre las diferentes instituciones y la organización de cursos con material de estudio previamente elaborado.

#### REFERENCIAS

1. *Boletín de la Academia Nacional de Medicina* 1997; 5: 10.
2. García Sainz M. Especialización y especialidades en medicina. *Gac Med Mex* 1997; 133: 79-90.
3. Villalpando JJ, Bernuecos P. Los programas de especialización médica. Distribución en el país, características estructurales y tendencias recientes. *Rev Fac Med UNAM* 1992; 35: 149-152.
4. Lifshitz A. Perfil profesional del especialista en medicina. *Rev Fac Med UNAM* 1992; 35: 149-152.
5. Jinich H. El médico ante nuevos retos. *Médico Moderno* 1993: 1-56.
6. Viniestra L. Los problemas de la educación permanente en la medicina. *Rev Fac Med UNAM* 1989; 32: 246-249.
7. Viniestra L. Los intereses académicos en la educación médica. *Rev Invest Clin (Mex)* 1987; 39: 281-290.

# Resección de lesiones traqueobronquiales con broncoscopia láser Nd:YAG

## Estudio preliminar

JESÚS VÁZQUEZ CORTÉS,\* FRANCISCO NAVARRO REYNOSO,\* ALFREDO PÉREZ-ROMO,\*  
NATIVIDAD RENTERÍA PEÑA,\* RAÚL CICERO SABIDO\*

## RESUMEN

Existen numerosas causas mecánicas de obstrucción de la vía aérea; pueden ser benignas o malignas y, dependiendo del grado de obstrucción consecutivo a su crecimiento, pueden comprometer de manera grave la función ventilatoria, motivo por el que el diagnóstico y el tratamiento oportuno pueden prevenir, mejorar e incluso curar esta alteración al eliminar el proceso obstructivo de las vías aéreas superiores o inferiores. Este trabajo se refiere a procesos obstructivos laringotraqueobronquiales. Las lesiones benignas son postraumáticas, infecciosas y algunas neoformaciones de origen indeterminado. Las lesiones malignas pueden ser primarias o secundarias (metastásicas). El láser permite la conversión de energía luminosa en calor, que vaporiza o coagula los tejidos, dependiendo de la potencia aplicada y la duración del tratamiento. El láser Nd:YAG es el que más frecuentemente se usa para endoscopia, ya que puede penetrar tejidos anormales, causando su coagulación al aplicarse por medio de un sistema de transmisión de cuarzo a través del endoscopio rígido o de fibra óptica. La resección con broncoscopia láser Nd:YAG ofrece una alternativa útil en el tratamiento paliativo, curativo o adyuvante de algunas lesiones que producen obstrucción de la vía aérea. Se evaluaron en forma consecutiva los resultados de los primeros 61 procedimientos de resección con broncoscopia láser Nd:YAG del departamento de endoscopia torácica de la Unidad de Neumología del Hospital General de México desde abril de 1995 hasta marzo de 1997. Se incluyó a 56 pacientes a quienes se practicó resección con broncoscopia láser Nd:YAG, 34 resecciones de lesiones benignas y 27 de lesiones malignas. Los resultados inmediatos se consideraron como satisfactorios en 95% y no satisfactorios en 5% de los casos. Se evaluaron todos los pacientes con broncoscopia al mes, a los tres meses y a los seis meses, considerándolos como satisfactorios en 90% e insatisfactorios en 10% de los casos.

**Palabras clave:** broncoscopia, resección, láser Nd:YAG, obstrucción de la vía aérea.

Departamento de endoscopia torácica, Unidad de Neumología, Hospital General de México, SSA.

Correspondencia: Dr. Francisco Navarro Reynoso, Telchac núm. 127, Jardines del Ajusco, CP 14200, México, DF.

## ABSTRACT

There are multiple mechanical causes of obstruction of the airways, that can be benign or neoplastic, and, depending on the grade of obstruction consecutive to the growth, could compromise the ventilatory function; then, opportune diagnosis and treatment could prevent, and even heal, this pathology, eliminating the obstructive process of the superior and inferior airways. This work refers a laryngo-tracheo-bronchial obstructive process. The benign injuries are postraumatic, infectious and some neoformalions of indeterminate origin. The neoplastic injuries could be primary or metastatic. The laser permits the conversion of luminical energy to heat, that vaporizes or coagulates the tissues, depending on the power and duration of the treatment. The laser Nd:YAG is the most commonly used for endoscopy, penetrating anomalous tissues and causing its coagulation by being applied by a transmission system of quartz through the rigid bronchoscope of optic fiber. The resection with bronchoscopic laser Nd:YAG offers a useful alternative in the palliative, curative or adjuvant treatment of some injuries that produce airway obstruction. We evaluated in a consecutive way the results of the first 61 procedures of resection with bronchoscopic laser Nd:YAG of the Department of Thoracic Endoscopy of the Hospital General de México since April of 1995 until March of 1997. There were included 56 patients that were submitted to resection with bronchoscopy laser Nd:YAG, 34 resections were benign injuries and 27 neoplastic ones. The immediate results were considered satisfactory in 95% and no satisfactory in 5% of the cases. The patients were evaluated bronchoscopically after the first, third and sixth month, considered satisfactory in 90% and insatisfactory in 10% of the cases.

**Key words:** bronchoscopy, resection, laser Nd:YAG, airways obstruction.

## ANTECEDENTES

Las siglas LASER son un acrónimo del inglés: "light amplification by stimulated emission of radiation", que traducido al español, significa "amplificación de la luz por estimulación de la emisión de radiación". El láser tien-

propiedades diferentes de la luz normal y es un haz direccional, monocromático y coherente.

El láser se ha utilizado en casi todos los terrenos de la ciencia y particularmente en la ingeniería aplicada. Con rapidez se suceden nuevas aplicaciones en la industria y en la medicina. Existen algunas especialidades médicas en que el láser se ha vuelto un instrumento aceptado e indispensable y cada una de sus aplicaciones ha aumentado de manera geométrica.<sup>2</sup>

Theodore Mainman, en 1960, fue el primero que utilizó satisfactoriamente el láser en cirugía.<sup>3</sup> Los primeros experimentos con láser se hicieron con láser de neodimio en cristal y rubí, y más tarde se sustituyeron por el láser de argón. En la actualidad el láser Nd:YAG (itrio-aluminio-granate) es el que más comúnmente se utiliza.<sup>4</sup> Lo usa por primera vez, para resección de lesiones endotraqueales y endobronquiales, en 1983 Unger en EUA y Dumon en Francia.<sup>1</sup>

Las lesiones malignas de la vía aérea, incluyendo la laringe, la tráquea y los bronquios, primarias o metastásicas, plantean un problema terapéutico importante; en el caso de las primarias, independientemente de la clasificación TNM a la que correspondan, causan trastornos tales como obstrucción, sangrado y disfonía, que predisponen a infecciones y son fuente de diseminación broncogénica y desafortunadamente, la gran mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados, no quirúrgicos,<sup>5</sup> por lo que la resección con láser ofrece una modalidad de tratamiento paliativo útil, eficaz, de fácil aplicación para este grupo de pacientes.<sup>6</sup>

Las lesiones benignas de la vía aérea son en su mayor parte postraumáticas, debido principalmente al uso prolongado de ventilación mecánica con cánulas de traqueostomía, o con sondas orotraqueales o nasotraqueales, y su terapéutica es un reto para el cirujano; las lesiones benignas también pueden ser infecciosas, como tuberculosis laringotraqueal.

Con la utilización de esta técnica, la posibilidad de mejorar al paciente e incluso curarlo con un procedimiento rápido y libre de complicaciones, es muy grande.

La experiencia del Departamento de Endoscopia Torácica de la unidad de Neumología en resección con broncoscopia y Láser Nd:YAG fue presentada como el grupo pionero y con mayor casuística en México en el Simposium de Broncoscopia y en el Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de

Tórax en noviembre de 1996 y abril de 1997 respectivamente.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 56 pacientes, 36 hombres y 21 mujeres, de edad promedio 48 años (rango de 16 a 72 años), a los cuales se les realizaron 61 procedimientos de resección broncoscópica con láser Nd:YAG.

Criterios de inclusión: imagen broncoscópica con obstrucción de vía aérea por lesiones benignas susceptibles de resección, tales como lesiones pediculadas, adherencias traqueales, granulomas, estenosis en diafragma y lesiones malignas primarias o metastásicas con localización endobronquial, en estadios no quirúrgicos y con síntomas de obstrucción de la vía aérea.

Criterios de exclusión: estenosis en reloj de arena o lesiones que por su localización no fueron accesibles a resección broncoscópica, o lesiones factibles de resolverse mediante otro procedimiento.

La evaluación de los resultados en cada paciente se hizo con base en los cambios de los síntomas previos: disnea y sensación de obstrucción con estridor y disfonía eventuales, además de la observación directa del aumento del calibre de la vía aérea al terminar el procedimiento broncoscópico con láser y posteriormente en tres broncoscopias más, al mes, tres meses y seis meses después de la práctica del procedimiento reseccional.

Para realizar cada procedimiento se valoró el riesgo quirúrgico y anestésico desde el punto de vista cardiorespiratorio de cada paciente. La única protección específica para la utilización del láser Nd:YAG para el paciente y para el personal médico fue la utilización de lentes protectores dentro del espectro azul-verde durante el procedimiento.

## Técnica

El procedimiento se realizó bajo anestesia general endovenosa (fentanil, propofol, midazolam, vecuronio) a través del broncoscopio rígido o con el paciente intubado con cánula endotraqueal con monitoreo electrocardiográfico y oximetría de pulso continuos.

Para la resección se utilizó broncoscopia rígida en 39 casos y flexible en 22 casos. El broncoscopio rígido que se utilizó es Karl Storz modelo 10317-B calibre 8.5 mm (Bonn, Alemania), y el broncoscopio flexible fue un

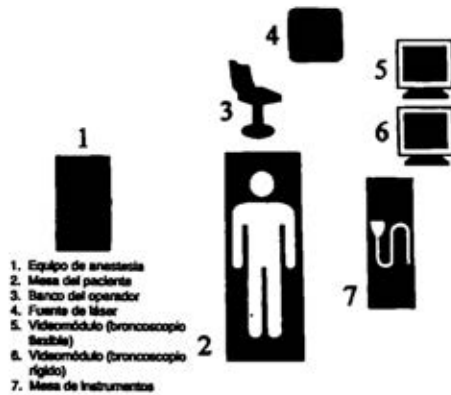


Figura 1. Departamento de endoscopia torácica.

Pentax modelo FB 18x, calibre 6 mm (Orangeburg, NY, EUA).

El equipo de láser Nd:YAG es de rayo continuo, longitud de onda 064 nm, OPMILAS Modelo 3500 VA, Karl Storz (Oberkochen, Alemania Occidental) con fibra láser de cuarzo Ceram Optec 25 x 38 U (Bonn, Alemania), con disparos en pulsos de 0.5 segundos, con 25 ó 40 watts de potencia, que utiliza, dependiendo del tipo y tamaño

de la lesión, entre 16 y 25 disparos, con un promedio de 18 disparos para las resecciones. El tiempo quirúrgico total fue en promedio 80 minutos (entre 40 y 110 minutos), y el tiempo promedio de la resección láser fue de 35 minutos (entre 22 y 45 minutos).

Todos los procedimientos se realizaron en un área específica para broncoscopia dentro del quirófano de la Unidad de Neumología (figura 1).

Previa anestesia general, con el paciente en posición de decúbito dorsal en mesa quirúrgica, el equipo quirúrgico se coloca en la cabecera del paciente, introduciendo el broncoscopio rígido a través de la cavidad oral o el equipo flexible a través de una sonda orotraqueal. Se localiza la lesión por reseca, se instala la fibra láser con señalador luminoso de color rojo. El cirujano que manipula el broncoscopio dispara el láser en pulsos de 0.5 segundos, con intensidad de 25 a 40 watts, dependiendo de la consistencia y espesor de la lesión por reseca, con lo que se logra vaporizar, cortar y coagular simultáneamente (ver figuras 2-7). En algunos casos se utilizaron como ayuda el aspirador del broncoscopio y las pinzas de lagarto para retirar los restos del material reseca y el tejido necrótico resultante de la acción del láser sobre el tejido.

Terminado el procedimiento, se revierte de la anestesia y se mantiene al paciente con oxígeno suplementa-



Figura 2. Tumor broncogénico que nace en el bronquio del lóbulo superior derecho y obstruye la luz del bronquio principal derecho.

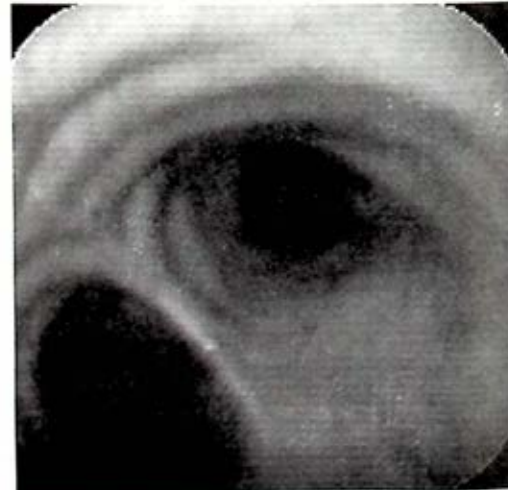


Figura 3. El mismo caso, bronquio principal derecho permeable después de la resección con láser Nd:YAG.

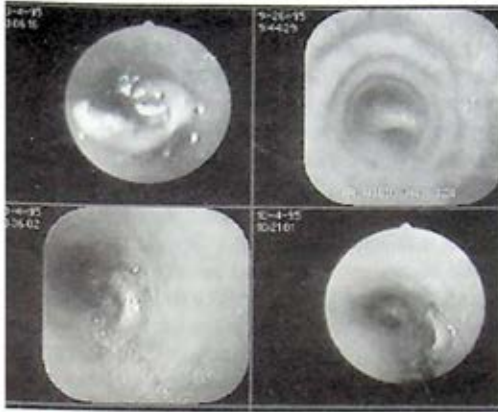


Figura 4. Arriba a la derecha: tumor metastásico en bronquio principal izquierdo. Resto de imágenes: resección parcial y total del tumor metastásico con láser Nd:YAG.

o a través de mascarilla y nebulizador continuo con  $\text{FiO}_2$  40% durante una hora. Se utiliza una dosis de esteroide intravenoso (metilprednisolona 250 mg) al terminar el procedimiento y cada seis horas durante las primeras horas posteriores al mismo para disminuir la respuesta



Figura 6. Granuloma que protruye entre las cuerdas vocales e impide abducción de las mismas.

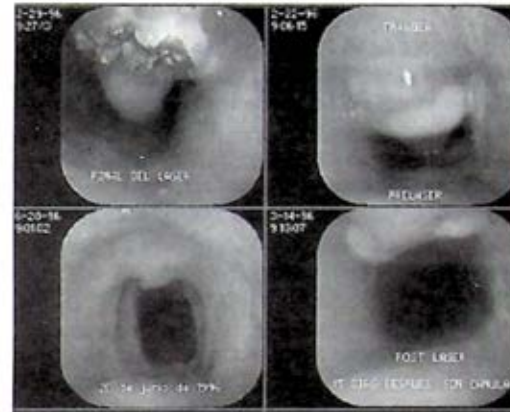


Figura 5. Arriba a la derecha: granuloma postraqueostomía antes del procedimiento. Arriba a la izquierda: se observa permeabilidad de la tráquea posterior a la resección con láser Nd:YAG. Abajo a la derecha: luz traqueal dos semanas después de la resección. Abajo a la izquierda: luz traqueal seis meses después, en donde se observa estenosis de 20%.

inflamatoria local secundaria. El paciente se mantiene con esteroides y en observación por 24 horas, para egreso y condicionar nuevas citas de revisión.



Figura 7. El mismo caso, laringe 45 días después de la resección con láser Nd:YAG.

## RESULTADOS

Se realizaron en total 61 procedimientos en 56 pacientes desde abril de 1994 hasta marzo de 1997, 36 hombres y 20 mujeres con edad mediana de 48 años, rango de 16 a 72 años de edad.

Las lesiones benignas se localizaron en el tercio superior de la tráquea en 16 pacientes y en los tercios medio e inferior en 19 pacientes. Las resecciones fueron por estenosis postraumáticas (18 casos), granulomas postraumáticos (13 casos), adherencias traqueales (2 casos), aspergiloma traqueobronquial (1 caso) y granuloma tuberculoso (1 caso).

Las lesiones malignas fueron cuatro en el espacio subglótico, 10 en la tráquea y 12 en los bronquios principales y lobares. Las resecciones por cáncer broncogénico fueron: carcinoma epidermoide (8 casos), carcinoma de células pequeñas (3 casos), adenocarcinoma (3 casos). Se realizaron también dos resecciones por carcinoma de laringe y una resección por carcinoma adenoideoquístico de tráquea. Se realizaron resecciones por tumores metastásicos en 11 pacientes: osteosarcoma 3, riñón 2, adenocarcinoma 5, vesícula 1.

Ocurrieron como complicación en tres pacientes trastornos del ritmo cardiaco (complejos ventriculares prematuros), resueltos con la administración de lidocaína (2 mg/kg/dosis total).

Los resultados inmediatos y postratamiento se consideraron como satisfactorios cuando hubo eliminación total de la obstrucción de la vía aérea con mejoría sintomática notable, lo que ocurrió en 91% de los casos, y como insatisfactorios, cuando, a pesar de la coagulación y eliminación importante de la lesión, fue imposible restablecer la permeabilidad de la vía aérea en 9% de los casos.

Podemos concluir que el tratamiento reseccional con láser Nd:YAG es útil en los procesos obstructivos de la vía aérea.

## DISCUSIÓN

Revisiones recientes sobre estadísticas del cáncer de pulmón publicadas por la American Cancer Society muestran cifras desconcertantes: de todos los carcinomas diagnosticados en la década de 1980 el cáncer de pulmón ocupó 22% en hombres y 10% en mujeres; se sabe

además que la mayor mortalidad general también es resultado de este padecimiento: 35% en hombres y 18% en mujeres. Muchos de los pacientes que morirán por cáncer pulmonar sufrirán insuficiencia respiratoria que en gran parte puede depender de obstrucción del árbol traqueobronquial y ocasionar asfixia.<sup>13,14</sup>

En nuestro servicio se han realizado de abril de 1995 a marzo de 1997, 61 resecciones en 56 pacientes por broncoscopia con láser Nd:YAG.

Los resultados inmediatos se evaluaron con base en la clasificación propuesta por Unger<sup>7</sup> y Dumon;<sup>8</sup> se obtuvieron buenos resultados en 93% de los pacientes. Los resultados no satisfactorios se relacionaron con la presencia de compresión extrínseca, infiltración a la pared traqueal o bronquial, o neoformación de tejido fibrótico, en el caso de las lesiones benignas. La calidad de los resultados dependió del sitio y la extensión del proceso, más que del diagnóstico histológico. De hecho, el tratamiento de los tumores traqueales produjo casi 100% de resultados inmediatos satisfactorios; para el abordaje de las lesiones periféricas, a pesar de lo señalado en la literatura,<sup>6</sup> la experiencia del servicio fue muy favorable, con resultados buenos en 90% de los casos.

La resección con broncoscopio rígido o flexible bajo anestesia general no modificó los resultados del tratamiento, como lo ha señalado Unger,<sup>9</sup> en relación con los autores europeos, que sugieren definitivamente el uso del broncoscopio rígido,<sup>1,10,11</sup> es importante destacar que la imagen ofrecida por el equipo de broncoscopia rígida hace discretamente más fácil el procedimiento.

Las metástasis endobronquiales pudieron tratarse radicalmente con la resección láser; ningún paciente tratado en este grupo de lesiones requirió en su evaluación posterior un segundo tratamiento.

La sobrevida en general a seis meses fue de 50% para los pacientes con cáncer de pulmón después de la resección con láser, lapso semejante al observado por Cavaliere.<sup>6</sup>

Las principales complicaciones del tratamiento broncoscópico reportadas en la literatura consultada tales como hipoxia, sangrado, perforación, neumotórax trasiente, neumomediastino e infecciones;<sup>4,6,12</sup> no se observaron en este grupo de pacientes. Las únicas complicaciones que se encontraron fueron en dos casos trastornos del ritmo cardiaco, los cuales se resolvieron favorablemente.

Respecto a la resección de lesiones benignas, los resultados inmediatos fueron igualmente favorables que para las lesiones malignas y definitivos a largo plazo. Es importante mencionar que existen pocos reportes referidos en la literatura sobre resección con láser de lesiones benignas.<sup>5</sup> Los resultados inmediatos, la evolución y la mejoría de los síntomas en este grupo de pacientes fueron muy satisfactorios al recuperarse la permeabilidad de la vía aérea. Es importante mencionar que los resultados desfavorables en este grupo, en los cuales no se logró resolver satisfactoriamente el problema obstructivo de la vía aérea, fueron resultado de la inexperiencia inicial acerca de las indicaciones precisas del uso de la resección láser en estenosis traqueal postraumática, ya que ocurrieron durante los primeros procedimientos realizados.

#### CONCLUSIONES

La introducción del láser en medicina y cirugía ha ampliado el armamentario terapéutico y brindado al médico nuevos medios terapéuticos paliativos para ayudar a estos enfermos.<sup>6</sup>

Las opciones terapéuticas para neoplasias quirúrgicamente irreseccables de la vía aérea pueden clasificarse como broncoscópicas y no broncoscópicas. Las no broncoscópicas incluyen radiación con emisión externa, quimioterapia, o ambas.

Los tratamientos broncoscópicos incluyen resección con láser, irradiación intrabronquial o braquiterapia, colocación de prótesis endobronquiales (*stents*) y resección broncoscópica simple o corte del tejido neoplásico, con crioterapia o electrocauterio.<sup>14</sup>

Los tratamientos broncoscópicos pueden mejorar la obstrucción de las vías aéreas principales, causada por tumores endobronquiales.

El tipo de tratamiento broncoscópico seleccionado para tratar a cada paciente se basa generalmente en la extensión de la vía aérea comprometida y el estado clínico resultante. Todos los tratamientos broncoscópicos en pacientes con tumores malignos de la vía aérea son paliativos y se utilizan básicamente para mejorar los síntomas de la obstrucción neoplásica de la vía aérea.<sup>6,12</sup> La resección endoscópica de neoplasias traqueobronquiales se usa principalmente para reducir la insuficien-

cia respiratoria, permeabilizando la vía aérea y mejorando la calidad de vida de los pacientes.<sup>14</sup>

De los tratamientos actuales para las neoplasias avanzadas (no quirúrgicas), el láser Nd:YAG permite resultados rápidos y mejores en términos de paliación a corto y mediano plazo. Se obtienen mejores resultados cuando el tumor obstruye vías aéreas grandes (tráquea y bronquios principales). Cuando la infiltración y la obstrucción están confinadas a bronquios segmentarios, desde el punto de vista funcional, la resección no es eficaz, pero está indicada para evitar complicaciones infecciosas. El tratamiento en este nivel es más riesgoso, porque la pared bronquial es más delgada y existe riesgo de perforación y sangrado.<sup>12</sup>

La resección broncoscópica con láser Nd:YAG es una manera eficaz de tratar la obstrucción de la vía aérea en casos de emergencia.<sup>8</sup> La literatura consultada sugiere la utilización del broncoscopio rígido por razones de seguridad, velocidad en la resección y menor vaporización de lesiones pequeñas periféricas o centrales.<sup>6,9</sup>

Las indicaciones para el tratamiento endoscópico se han ampliado aun a lesiones consideradas previamente intratables; la insuficiencia respiratoria y las infecciones pos-estenóticas pueden evitarse y lograr mejoría en la calidad de vida en estados avanzados.<sup>14</sup>

El pronóstico y las metas terapéuticas en pacientes con lesiones benignas son muy diferentes. Sin embargo, si no se tienen buenos resultados con el láser, queda la opción de técnicas quirúrgicas, como anastomosis término-terminal de tráquea y laringofisura. Las lesiones de este tipo incluyen tumores traqueobronquiales benignos, que son raros; la lesión tratada con mayor frecuencia es la estenosis traqueal secundaria a traumatismo, intubación o traqueostomía, misma que también puede amenazar la vida y que obliga a una terapéutica rápida. En este terreno los investigadores europeos, especialmente en Marsella, publicaron resultados alentadores, pero cabe advertir que es necesario valorar aún la técnica de resección con láser Nd:YAG, porque los tejidos fibróticos o granulomatosos reaccionan en forma diferente que un tumor maligno muy vascularizado.<sup>5</sup>

#### REFERENCIAS

1. Kirchner R, Unger M. Introducción a la cirugía con láser. En: Kirchner R, Unger M. *Cirugía con láser*. México: Interamericana, 1989: 849-851.



2. Kirchner R, Unger M. Prólogo. En: Kirchner R, Unger M. *Cirugía con láser*. México: Interamericana, 1989.
3. Maiman T. Stimulated optical radiation in ruby. *Nature* 1960; 187: 493-494.
4. Baldassarre L. Thermal effects of Nd:YAG and CO<sub>2</sub> lasers on biological tissues. *Bol Soc Ital Biol Sper* 1982; 58: 320-326.
5. Unger M. Utilidad del láser de neodimio:YAG por vía broncoscópica para eliminar lesiones obstructivas de tráquea y bronquios. En: Kirchner R, Unger M. *Cirugía con láser*. México: Interamericana, 1989: 941-948.
6. Cavaliere S. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest* 1996; 110: 1536-1542.
7. Unger M. Nd:YAG lasertherapy for malignant and benign endobronchial obstructions. *Clin Chest Med* 1985; 6: 277-290.
8. Dumon JF, Shapsay SM, Borceau J. Principles for safety in the application of neodymium YAG laser in bronchology. *Chest* 1984; 86: 163-168.
9. Unger M. Rigid versus flexible bronchoscope in laser bronchoscopy. *J Bronchol* 1994; 1:69-71.
10. Dumon JF, Rebound E, Garbe L. Treatment of tracheobronchial lesions by laser photoresection. *Chest* 1982; 81: 278-284.
11. Toly L, Personne C, Colchen Á. Bronchoscopic management of tracheal lesions using the Nd:YAG laser. *Thorax* 1981; 36: 175-178.
12. Cavaliere S, Foccoli P. Nd:YAG laser therapy in lung cancer: An 11 year experience with 2,235 applications in 1,585 patients. *J Bronchol* 1994, 1: 105-111.
13. American Cancer Society. *A Cancer Journal for Clinicians* 1984: 33-34.
14. Prakash U. Options in the bronchoscopic therapy of airway neoplasms (Editorial). *J Bronchol* 1997; 4: 97-100.



# Síndrome de la apnea obstructiva del sueño

MANUEL DÍAZ RODRÍGUEZ,\* ADRIÁN RENDÓN PÉREZ\*\*

La apnea obstructiva del sueño es una enfermedad que se describió por primera vez en 1976,<sup>1</sup> pero se le ha puesto mayor atención sólo en los últimos años. Debido a que su manifestación clínica incluye un conjunto de signos y síntomas muy característicos, a este padecimiento se le denomina habitualmente síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS). La identificación de este síndrome en etapas avanzadas no es muy difícil, pero en etapas iniciales se debe tener una alta sospecha clínica. Esto último cobra gran relevancia, ya que se sabe que el SAOS se relaciona con una amplia gama de complicaciones respiratorias, cardiovasculares y neuropsicológicas que implican una alta morbilidad y mortalidad, y cuya frecuencia convierte al SAOS en un serio problema de salud pública.<sup>2,3</sup>

## PREVALENCIA

Estudios recientes desarrollados en Estados Unidos en los que se han utilizado criterios diagnósticos muy específicos, han estimado que la frecuencia del SAOS en la población general oscila entre 9 y 24%, con una relación aproximada de 1:2.5 de mujeres a hombres.<sup>4</sup> Se estima que por lo menos 2 a 5% de la población general tiene criterios clínicos para este padecimiento.<sup>5</sup> En otros países se han tenido estadísticas similares y se considera que el SAOS puede ser un problema tan frecuente como el asma.<sup>6</sup> Otros estudios han demostrado que el SAOS es una causa mucho más común de somnolencia que la narcolepsia.<sup>7</sup> A pesar de estos estudios, la información que se tiene con respecto a mujeres y niños es aún insuficiente.<sup>5</sup> Desconocemos la magnitud de este problema en México, pero creemos, con base en experiencias

personales, que puede ser tan grave como lo reportado en la literatura. Tampoco sabemos si la extrapolación que hacemos de la literatura médica internacional es totalmente aplicable a nuestro medio.<sup>8</sup> Afortunadamente la comunidad médica no se ha mostrado indiferente a este padecimiento y existe un creciente interés, el cual se ve reflejado en las publicaciones y congresos médicos nacionales, así como en el establecimiento de laboratorios del sueño. Esto último, desafortunadamente, ha ocurrido sólo en grandes ciudades, como el Distrito Federal y Monterrey, NL.<sup>8</sup> A pesar de lo común que se considera el SAOS, sigue siendo un padecimiento del cual gran parte de la comunidad médica no está bien concientizada; por lo tanto, hay desconocimiento de las formas de presentación y falta de búsqueda intencionada de esta afección. Así mismo, no se cuenta con lineamientos generales que puedan aplicar de manera uniforme los médicos de primer contacto para la identificación de casos.<sup>9</sup>

## CAUSA Y FACTORES PREDISPONENTES

El mecanismo fisiopatológico que ocasiona la apnea en estos pacientes es una obstrucción de la vía aérea superior debida a colapso de los músculos de la faringe y al desplazamiento posterior de la lengua. La obstrucción, más que ser fija, es dinámica y ocurre en forma intermitente, pero con el paso del tiempo y debido al traumatismo ocasionado por las fuerzas de presión negativa generadas a este nivel, ocurre edematización de los tejidos blandos, disminuyendo el calibre de la vía aérea alta en forma permanente. La obstrucción es más relevante durante la etapa del sueño de movimientos oculares rápidos, ya que en este periodo es cuando hay más hipotonía muscular. La génesis precisa de esta obstrucción no se ha determinado y se han propuesto diversas teorías, algunas tan simples que implican factores puramente mecánicos y otras tan complejas que se relacionan con alteraciones hormonales.<sup>10-14</sup> Se está desarrollando

\* Director médico del Centro de Estudios sobre Alteraciones del Sueño, Monterrey, NL. Jefe del Servicio de Neumología y de la Unidad de Cuidados Intensivos.

\*\* Profesor del servicio de neumología y de la unidad de cuidados intensivos. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL.

mucha investigación con respecto a la fisiología muscular de la vía aérea superior y recientemente las corrientes de investigación se han enfocado sobre el control neurológico a nivel de las estructuras bulbares del tallo encefálico.

Existen algunas condiciones que pueden considerarse vinculadas con el desarrollo o al agravamiento del SAOS, como la obesidad, edad avanzada, sexo masculino, antecedentes familiares, raza, alcoholismo, tabaquismo, historia de ronquido o somnolencia y efecto de algunos medicamentos.<sup>5</sup>

La obesidad es una de las condicionantes que más se han ligado al SAOS, pero un porcentaje considerable de estos pacientes no tienen sobrepeso, considerando como referencia el índice de masa corporal.<sup>15-20</sup> Otro punto de referencia que se ha relacionado con un riesgo mayor de padecer SAOS es el diámetro del cuello. Este parámetro mide obesidad central y parece ser de mayor utilidad predictiva en pacientes que no tienen una masa corporal total muy elevada.<sup>16,21</sup>

La relación entre obesidad y SAOS ha tratado de explicarse con base en alteraciones hormonales observadas en estos pacientes, como lo son el exceso de producción de hormonas de estrés y resistencia a la insulina. Si esto es una causa o una consecuencia del SAOS es algo que aún no se define de manera precisa. La edad es otra situación relacionada con el SAOS. La incidencia mayor de SAOS se observa en personas mayores de 60 años,<sup>1,22,23</sup> pero es también en este grupo de edad en donde probablemente se subdiagnostiquen más casos.<sup>3</sup> Además, se ha observado que estos pacientes sufren menos complicaciones que las encontradas en pacientes más jóvenes.<sup>24-26</sup> Se necesita más información que nos permita conocer los cambios normales de la fisiología del sueño que ocurren con el envejecimiento y que determine el riesgo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad.

La mayor parte de los reportes actuales, en los que se incluyen únicamente enfermos con SAOS, muestran una marcada predominancia en hombres con respecto a mujeres, de 10:1 hasta 90:1.<sup>22</sup> En estudios de poblaciones abiertas estos números bajan a 2-3:1, lo cual sugiere que puede haber un subdiagnóstico de este padecimiento entre las mujeres.<sup>27-28</sup> Ésta es un área en la que también se necesita más investigación para determinar si las mujeres tienen un riesgo especial de complicaciones, sobre todo en la menopausia, que es cuando la incidencia

de SAOS es mayor.<sup>29</sup> La historia familiar de SAOS también se considera como un factor de riesgo,<sup>30-33</sup> pero esta relación no es tan importante como para justificar una búsqueda rutinaria del SAOS en los familiares de un enfermo. Con respecto a la raza, parece ser que ciertos grupos étnicos, como los mexicano-norteamericanos y los negros, tienen mayor incidencia que los caucásicos, pero se necesitan más estudios comparativos para definir bien este punto.<sup>34</sup> El tabaquismo y el alcoholismo también se han mencionado como factores que favorecen o agravan el SAOS, y la correlación ha sido proporcional con la magnitud del consumo de alcohol o cigarrillos.<sup>35,36</sup>

Debido a que muchos de los pacientes con SAOS tienen una historia de ronquido por muchos años previos a la manifestación del síndrome, se considera que éste puede ser un marcador temprano de este padecimiento, pero hasta la fecha, no hay ningún estudio que directamente documente la progresión de un estado de ronquido simple a un SAOS. Se ha observado, además, que pacientes que padecen de somnolencia debida a privación del sueño por horarios de trabajo, por ejemplo, están más propensos a presentar apneas nocturnas y tienen mayor prevalencia de SAOS.<sup>30</sup> Existen algunos medicamentos que se sabe pueden modificar la magnitud de la expresión de las apneas, como los sedantes, antihistamínicos y algunos antihipertensivos.<sup>36</sup> Si el uso crónico de estos medicamentos puede predisponer al desarrollo de SAOS es algo que aún no se determina.

#### ESPECTRO CLÍNICO

El SAOS es un padecimiento crónico que se inicia en forma lenta y progresiva. Las manifestaciones clínicas características son tres: hipersomnia diurna, ronquido y apnea. En etapas avanzadas del síndrome no existe mucha dificultad para identificar a los pacientes que presentan esta tríada, pero hay que mencionar que estos síntomas en forma aislada, sobre todo los dos primeros, son muy comunes entre la población general y pueden asociarse a otras condiciones no necesariamente patológicas. El ronquido de los pacientes con SAOS habitualmente es muy sonoro y se relaciona con apnea obstructiva. Nosotros lo hemos denominado ronquido maligno para diferenciarlo del ronquido simple no asociado a apnea, al cual hemos llamado ronquido benigno. La hipersomnia típica de los pacientes con SAOS es la que

se presenta de manera cotidiana y aun en situaciones que ponen en peligro la vida, como manejar un automóvil, y que no puede controlarlas el paciente.

Existe un tipo de hipersomnia, la cual debemos llamar somnolencia. Aparece de manera intermitente, fácilmente se relaciona con algún hecho que ocasionó privación del sueño, como desvelarse; por lo general no interfiere con la funcionalidad del paciente y no es una manifestación de SAOS.<sup>5,a</sup>

Además de la tríada mencionada, los pacientes pueden tener una gama muy diversa de manifestaciones y la importancia de las mismas dependerá de la cronicidad del SAOS. La implicación fisiopatológica básica de casi todas ellas se debe a dos fenómenos: desajuste de la arquitectura normal del sueño e hipoxemia. Esta última inicialmente es intermitente y nocturna, pero en etapas terminales se vuelve fija y persiste durante la vigilia. Sintomáticamente, los enfermos se pueden quejar de cefaleas matutinas, amnesia, cambios en la personalidad con irritabilidad y depresión, deterioro intelectual, enuresis, impotencia, sueño inquieto y diaforesis nocturna. Algunos de estos síntomas sólo se conocen al interrogar al compañero de cama del paciente. No es infrecuente que a estos pacientes se les haya valorado por estos problemas por tiempos prolongados sin que se les haya podido diagnosticar adecuadamente. Otras manifestaciones del SAOS se asocian a complicaciones cardiovasculares que implican una morbilidad y mortalidad elevadas.

Los pacientes con SAOS tienen una incidencia de hipertensión arterial doble que la población general. Así mismo, tienen tres veces más cardiopatía isquémica y cuatro veces más accidentes cerebrovasculares.<sup>37,38</sup> En muchos de los casos hipertensos, la presión arterial se controla al establecerse el tratamiento del SAOS.<sup>39-41</sup> Si bien la asociación de SAOS con cardiopatía isquémica se ha descrito bien, el impacto que pueda tener el tratamiento del SAOS sobre este problema es un área en la que se necesita más investigación. Aparte de la cardiopatía isquémica, el SAOS también se ha relacionado con la presencia de arritmias malignas,<sup>1</sup> pero las recomendaciones actuales no sugieren la búsqueda intencionada de SAOS en pacientes con alteraciones del ritmo cardiaco.

Otro síndrome relativamente común en estos pacientes es el reflujo gastroesofágico, que característicamente mejora con el tratamiento del SAOS.<sup>42</sup>

La exploración física puede mostrar algunos hallazgos que son comunes en estos pacientes, como la obesidad de predominio central, hipertensión arterial, un paladar blando redundante con un istmo de las fauces estrecho y cuello corto con un perímetro aumentado. En los pacientes que llegan a vivir hasta estados muy avanzados puede identificarse el llamado síndrome de Pick-Wick, en el que se observa anasarca y cianosis. Estos datos se deben al desarrollo de hipertensión pulmonar secundaria a hipoxemia crónica y se acompañan de policitemia. En esta etapa los pacientes además padecen de hipoventilación crónica y retención de CO<sub>2</sub> y no es raro que se les confunda con pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica terminal.<sup>5,43,44</sup> Durante la evaluación clínica es importante identificar algunas condiciones que pueden asociarse al SAOS, como hipotiroidismo, síndrome de Cushing, acromegalia y algunos trastornos genéticos, como los síndromes de Down y Marfan.<sup>45-46</sup>

Debido a la diversidad de presentación clínica y a las diferentes complicaciones posibles, es de esperar que a estos pacientes los evalúen médicos con diferentes especialidades, los cuales seguramente tendrán enfoques diferentes. En los países industrializados la tendencia es que la evaluación de estos casos se lleve a cabo en laboratorios del sueño que funcionan como centros de referencia y que están a cargo de neumólogos que valorarán si el paciente requiere la participación de algún otro especialista para establecer un manejo integral.

## DIAGNÓSTICO

Se ha estimado que la sensibilidad y especificidad para hacer el diagnóstico de SAOS sobre bases puramente clínicas es de 50-60% y 63-70% respectivamente.<sup>5</sup> Debido a lo anterior, el diagnóstico definitivo de SAOS y su gravedad requiere la realización de un estudio denominado polisomnografía nocturna (PSGN).<sup>43,47,48</sup> Dicho estudio se realiza con el paciente durmiendo, de preferencia en un laboratorio especializado en el estudio del sueño, y consiste en la monitorización continua de diversas variables fisiológicas, entre las que se incluyen: electroencefalograma, electrocardiograma, electromiografía, electrooculografía, flujo de aire nasal y oral, movimiento respiratorio toracoabdominal y saturación transcutánea de oxígeno. El análisis dinámico y simultáneo de

todas estas variables permite determinar si el paciente desarrolla ataques de apnea o no; si son de tipo obstructivo, central o mixto, su duración y el grado de hipoxemia que ocasionan, la alteración de la arquitectura del sueño y su interacción con fenómenos cardiovasculares. En forma cuantitativa, con este estudio se pueden medir parámetros o "índices" que son los que definen el diagnóstico de SAOS y determinan su gravedad: índice apneico=número de apneas por hora (valor normal < 5), índice hipoapneico=número de hipoapneas por hora (normal < 5) e índice respiratorio=suma de los dos índices previos (normal < 5). Se considera que un paciente padece de un SAOS grave cuando tiene un índice apneico mayor de 30. Como podrá deducirse, esto significa que el paciente está presentando apnea de manera muy frecuente durante la noche, la cual le ocasiona hipoxemia repetitiva con fragmentación del sueño debida a múltiples microdespertares de los cuales el paciente no tiene conciencia. De manera alterna, se pueden realizar este tipo de estudios en una forma más limitada con equipos portátiles que permiten su uso en el domicilio del enfermo, pero que dan menos información, ya que se reduce el número de parámetros evaluables.<sup>49</sup> La tendencia actual es que los equipos portátiles se utilicen como un método de escrutinio y en el caso de ser positivos se proceda a la realización de un estudio formal. Este abordaje tiene el inconveniente de que algunos pacientes con alta sospecha clínica y estudio portátil negativo de cualquier manera requerirán un estudio formal con PSGN.<sup>49,50</sup> El propósito de buscar formas alternativas de diagnóstico para lo que se considera el estándar de oro, la PSGN, es tratar de abatir el alto costo inherente a la implantación de un laboratorio del sueño. Con el mismo fin, se ha propuesto que la monitorización ambulatoria de la saturación transcutánea de oxígeno pudiera ser de utilidad. Actualmente se sabe que este abordaje puede ser útil en pacientes con cuadros muy graves, pero que puede subdiagnosticar cuadros más leves y que en la mayor parte de los casos, ya sea que la prueba sea positiva o negativa, no evita que el paciente necesite una evaluación subsecuente con PSGN.<sup>51</sup> La PSGN, además de establecer el diagnóstico, nos permite cuantificar la presión ideal que requieren los pacientes al aplicárseles el método terapéutico de elección en la actualidad: el CPAP nasal, del cual hablaremos posteriormente.

Además de la evaluación propia del sueño, el paciente puede requerir más estudios para descartar una obstrucción anatómica de la vía aérea y para determinar el grado de repercusión en órganos blanco, así como para descartar la presencia de enfermedades coexistentes (enfisema por ejemplo). A pesar de la existencia de tanta información en el campo del diagnóstico de SAOS, carecemos aún de lineamientos de uso práctico que nos señalen a qué pacientes debemos estudiar y la mejor manera de hacerlo para hacer más eficiente el abordaje médico y la utilización de recursos económicos.

#### TRATAMIENTO

La terapéutica del SAOS ha evolucionado junto con la comprensión de las causas y las consecuencias de este padecimiento y se han propuesto múltiples abordajes. A continuación mencionaremos las diversas modalidades terapéuticas que tienen algún papel en el tratamiento actual, las cuales dividiremos en medidas generales, tratamiento médico y tratamiento quirúrgico. Es importante estar conscientes de que este campo continúa evolucionando y de que las recomendaciones actuales pueden reafirmarse o desecharse en el futuro, por lo que debemos mantener una mente abierta hacia los conceptos nuevos que constantemente se generan.

Las medidas generales incluyen la modificación de factores que se sabe incrementan la gravedad de los ataques de apnea, tales como el exceso de peso, el uso de sedantes, alcohol y la privación del sueño. Dormir en decúbito lateral puede ayudar a algunos pacientes a mejorar sus apneas.<sup>52-56</sup> De todas estas medidas, la única que se ha demostrado que puede tener un efecto terapéutico real es la disminución de peso, pero es también la meta más difícil de alcanzar y mantener. El tratamiento más específico del SAOS no debe retardarse en espera de que el paciente adelgace.<sup>42,56</sup> La mayoría de los pacientes pueden manejarse con tratamiento médico, siendo la modalidad terapéutica de elección la aplicación de presión positiva continua (CPAP, por sus siglas en inglés) en la vía aérea superior cuando el paciente duerme, lo cual previene el colapso de la faringe. La presión se genera con un pequeño compresor electrónico de aire, ubicado al lado de la cama del enfermo y se le administra al paciente mediante una mascarilla habitualmente nasal, pero que puede ser facial.<sup>42,57-59</sup> El nivel de presión nece-

saría para cada paciente se determina mediante el estudio con PSGN y debe ser el suficiente para que desaparezcan el ronquido y las apneas y se evite la hipoxemia. Idealmente se requieren dos noches para hacer esta determinación.<sup>42,60</sup> El CPAP no cura el SAOS, pero es altamente eficaz para la desaparición de los síntomas. Esto requiere que el paciente lo use por lo menos cuatro horas por noche en 70% de las noches. Existen estudios que indican que alrededor de 46% de los casos logran esta meta.<sup>42</sup> El grado de tolerancia parece estar relacionado con la gravedad de los síntomas, ya que los pacientes con cuadros menos graves son los que tienen más abandonos del tratamiento.<sup>57</sup> El CPAP no sólo ayuda sintomáticamente a los enfermos, sino que además corrige o mejora la mayor parte de las complicaciones, como lo son la hipertensión arterial, las alteraciones neuroconductuales, el reflujo gastroesofágico y las arritmias cardíacas, todo lo cual contribuye a una disminución notoria en la morbilidad y mortalidad de este síndrome.<sup>42,57,61,62</sup>

El CPAP no está exento de complicaciones, pero éstas son infrecuentes y leves, principalmente en la nariz (interna o externamente), y pueden manejarse sintomáticamente sin tener que suspender el uso del CPAP.<sup>42</sup> Para los pacientes que no se adaptan al uso de mascarillas nasales o que tienen fuga de la presión por la boca, se pueden usar las mascarillas faciales.<sup>58,59</sup> Para los pacientes en los que el problema es la intolerancia al nivel de presión, se recomienda el uso de compresores que permiten manejar dos niveles de presión: una presión alta inspiratoria y una presión más baja espiratoria. En la literatura norteamericana lo anterior se conoce como "bi-level" o "Bi-PAP"; este último término es el nombre comercial de la primera máquina que se popularizó con este fin. Esta técnica mejora la tolerancia del paciente, pero no parece mejorar el tiempo de uso del tratamiento.<sup>63,64</sup> Basándose en el conocimiento de que el nivel ideal de presión para un paciente dado varía durante el transcurso de la noche, recientemente se han lanzado al mercado equipos denominados "CPAP inteligente", los cuales tienen la característica de que mediante un sistema de microprocesadores se retroalimentan y autorregulan de manera automática con incrementos o disminuciones de la presión en base a la resistencia al flujo en la vía aérea del paciente.<sup>65</sup>

Si el incremento en el precio de estos equipos es costo-efectivo es algo que aún está por determinarse. A

pesar de que el CPAP se considera de manera universal como el tratamiento de elección y que su uso es muy popular al menos en países del Primer Mundo, aún existe confusión en cuanto a cuáles deben ser las guías prácticas que normen sus indicaciones y uso. Tratando de unificar estos conceptos la Sociedad Norteamericana de Tórax publicó sus recomendaciones oficiales en 1994.<sup>57</sup> Buscando alternativas de tratamiento médico más económicas, se han diseñado varios dispositivos que se colocan en la cavidad bucal cuando el paciente duerme y que mecánicamente evitan el desplazamiento posterior de la lengua contra la faringe, previniendo así la obstrucción de la vía aérea. Estos dispositivos se consideran como una segunda opción terapéutica y deben usarse sólo en pacientes con padecimientos leves que no toleraron el CPAP.<sup>66,67</sup> El uso de medicamentos en el SAOS no ha sido exitoso y sólo una minoría de enfermos con SAOS leve ha mostrado mejoría con la utilización de drogas que incrementan el estímulo respiratorio central, como la protriptilina.<sup>68</sup> El uso de oxígeno no tiene ningún efecto terapéutico para el SAOS, pero puede ser útil en pacientes que a pesar del CPAP continúan presentando hipoxemia. En pacientes que no están llevando un tratamiento específico para evitar la apnea, el uso de oxígeno puede mejorar la hipoxemia, pero al mismo tiempo hacer más prolongada la apnea.<sup>69</sup>

Los sedantes no sólo no sirven para el manejo de la somnolencia de estos pacientes, sino que están contraindicados, ya que potencian el empeoramiento de la apnea.<sup>55</sup> Dentro de las modalidades quirúrgicas, la única que ha demostrado ser 100% eficaz y que era el tratamiento de elección antes de la aparición del CPAP, es la traqueostomía. En la actualidad, este procedimiento sólo se indica para pacientes con cuadros graves en los que ha fallado el CPAP y en los que está en peligro la vida.<sup>70,71</sup> En países como el nuestro, en que el problema cultural y económico es una barrera muy difícil de vencer para el uso óptimo de CPAP, la traqueostomía puede continuar desempeñando un papel importante como una modalidad terapéutica accesible y eficaz. Debido a lo mutitante que puede considerarse la traqueostomía y a que a pesar de resolver el problema del SAOS, añade otro tipo de morbilidad al enfermo, se han buscado métodos quirúrgicos alternos para modificar en forma definitiva la obstrucción faríngea. Dentro de estos procedimientos hay dos que se han usado con más frecuencia: la uvulopalatofaringoplastia

(UPFP) y la uvulopalatoplastia (UPP). La UPFP implica la resección del paladar blando, amigdalectomía y reposición de los pilares del paladar. Esta técnica se considera de segunda elección para casos leves y moderados de SAOS, sobre todo en pacientes que no han tolerado el CPAP nasal, ya que tienen más de 50% de recaídas en un lapso de dos años. La UPP consiste en la resección parcial del paladar blando, incluyendo úvula; este procedimiento puede realizarse de manera ambulatoria mediante el uso de rayo láser. Esta técnica es muy eficaz para hacer desaparecer el ronquido benigno y debe indicarse únicamente en los pacientes en los que se haya descartado la presencia de trastornos respiratorios relacionados con el sueño. De no hacerlo así, se ocasionaría un retraso diagnóstico en los pacientes con SAOS, ya que se estaría perdiendo el síntoma pivote que hace sospechar su existencia, el ronquido. En la actualidad, la UPP no se recomienda para el tratamiento de enfermos con SAOS.<sup>72-74</sup>

Otros procedimientos quirúrgicos que implican modificaciones de los músculos linguales, movilización del hueso hioides o avances mandibulares, requieren operaciones más extensas y los resultados observados no han sido uniformes. La recomendación actual para estas intervenciones es dejarlas como un último recurso para pacientes que no mejoraron al tratarse con CPAP o que lo rechazaron.<sup>74-76</sup>

#### COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

El SAOS es una enfermedad muy prevalente en el mundo, pero necesitamos generar información precisa con respecto a nuestro país. El SAOS abarca un campo muy amplio dentro de las diferentes áreas de la medicina y existen muchas zonas oscuras de conocimiento. Debido a su frecuencia y a la morbilidad y mortalidad inherentes al SAOS, es prioritario que el conocimiento actual de esta enfermedad se difunda ampliamente en la comunidad médica, empezando desde las escuelas de medicina. Dicha difusión debe también tener como blanco a la población en general. Las complicaciones que pueden verse en el SAOS, como hipertensión arterial, cardiopatía, depresión, etc., son muy frecuentes en la población general, por lo que se debe estar alerta en la evaluación de estos enfermos para evitar el sobre o subdiagnóstico de SAOS. La pura impresión clínica es insuficiente para

detectar a todos los pacientes con SAOS, por lo que se requiere la realización de procedimientos diagnósticos específicos: el de elección en la actualidad es la PSGN. Debido a la diversidad de complicaciones que presentan estos pacientes, no sólo se requiere el diagnóstico del SAOS, sino que se evalúen las condiciones coexistentes, es decir, requieren un estudio médico integral. El tratamiento estándar de elección para estos pacientes es la utilización de CPAP, habitualmente mediante una mascarilla nasal. Este tratamiento es altamente eficaz, con mínimas complicaciones y prácticamente sin contraindicaciones. El principal inconveniente de esta modalidad, sobre todo en nuestro país, es su baja disponibilidad y su alto costo. En nuestro medio, el tratamiento que podríamos considerar de segunda elección debido a su eficacia y accesibilidad es la traqueostomía, sobre todo en pacientes con cuadros graves y con complicaciones potencialmente fatales. Dentro del diagnóstico y tratamiento del SAOS existen alternativas, las cuales debemos considerar como tales y no como procedimientos de elección. Su utilización debe limitarse a pacientes a los que no se pueda abordar de la manera convencional y en bases muy particularizadas. A medida que el conocimiento de esta alteración continúe evolucionando, es obvio que se tendrá más experiencia en cada uno de sus diferentes aspectos y que deberemos adaptar lo que hoy hacemos y recomendamos, con base en los nuevos conocimientos generados.

#### REFERENCIAS

1. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27: 465-484.
2. Phillipson EA. Sleep apnea -a major public health problem. *N Engl J Med* 1993; 328: 1271-1272.
3. National Commission on Sleep Disorders Research. *Wake Up America: A National Sleep Alert*, 1993, Vol. 1.
4. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
5. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 279-289.
6. National Heart, Lung and Blood Institute, February 1994. *Fact Book: Fiscal Year 1993*. US Department of Health and Human Services, US Public Health Service, National Institutes of Health.
7. Hublin C, Partinen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Guilleminault C. Epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 1994; 17: S7-S12.
8. Pérez-Padilla R. El estudio del sueño en México. *Neumología y Cirugía de Tórax* 1992; 51: 5-7.

9. Wingerson L (editor). *Medical Outcomes and Guidelines Alert* 1995; 3: 9.
10. Grunstein RR. Endocrine and metabolic disturbances in obstructive sleep apnea. In: N. A. Saunders and C. E. Sullivan (editors). *Sleep and Breathing*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1993; 449-492.
11. Strohl KP, Bohem KD, Denko CW, Novak RD, Decker MJ. Biochemical morbidity in sleep apnea. *Ear, Nose Throat J* 1993; 72(1):34-41.
12. Tihonen M, Partinen M, Narvanen S. The severity of obstructive sleep apnea is associated with insulin resistance. *J Sleep Res* 1993; 2: 56-61.
13. Strohl KP, Novak RD, Singer W, Cahan C, Boehm KD, Denko CW, Hoffstein VS. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep* 1994; 17(7): 614-618.
14. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, Ross G, McGhee S, Grunstein RR, Sullivan CE, Yue DK. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1681-1685.
15. Phillips B, Cook Y, Schmitt F, Berry D. Sleep apnea: prevalence of risk factors in a general population. *South Med J* 1989; 82(9): 1090-1092.
16. Dealberto MJ, Ferber C, Garman L, Lemoine P, Alperovich A. Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. *Chest* 1994; 105: 1753-1758.
17. Rajala R, Partinen M, Sane T, Pelkonen R, Huikuri K, Seppäläinen AM. Obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese patients. *J Intern Med* 1991; 230: 125-129.
18. Lugaresi E, Cirignotta F, Geraldini R, Montagna P. Snoring and sleep apnea: natural history of heavy snorers disease. In C. Guilleminault and M. Partinen (editors). *Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Clinical Research and Treatment*. New York: Raven Press, 1990: 25-36.
19. Bloom JW, Kattenborn WT, Quan SF. Risk factors in a general population for snoring: importance of cigarette smoking and obesity. *Chest* 1988; 93: 678-683.
20. Levinson PD, McGarvey ST, Carlisle CC, Eveloff SE, Herbert PN, Millman RP. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1336-1342.
21. Davies RJO, Stradling J. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1990; 3: 509-514.
22. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 210-227.
23. Redline S, Young T. Epidemiology and natural history of obstructive sleep apnea. *Ear Nose Throat J* 1993; 72: 20-26.
24. He J, Kryger M, Zorick F. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 89: 331-334.
25. Koskenvuo K, Kaprio J, Partinen M, Langinvalio H, Sarna S, Heikkilä K. Snoring as a risk factor for hypertension and stroke. *Lancet* 1985; 1: 893-895.
26. Koskenvuo K, Kaprio J, Telakivi T, Heikkilä K, Sarna S. Snoring as a risk factor for ischemic heart disease and stroke in men. *Br Med J* 1987; 294: 16-19.
27. Ambrogetti A, Olsen LG, Saunders NA. Differences in the symptoms of men and women with obstructive sleep apnea. *Aust NZ J Med* 1991; 21: 863-866.
28. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 722-726.
29. Wilhoit SC, Surratt PM. Obstructive sleep apnea in premenopausal woman: a comparison with men and with postmenopausal women. *Chest* 1987; 91: 654-658.
30. Redline S, Tishler PV, Williamson J, Kump K, Browner I, Ferrette V, Krejci P. The familial aggregation of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 682-687.
31. Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 688-691.
32. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1545-1551.
33. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 151: 688-691.
34. Schmid-Nowara WW, Coultas D, Wiggins C, Skipper BE, Samet JM. Snoring in a Hispanic-American Population: risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med* 1990; 150: 597-601.
35. Wetter D, Young T, Bidwell T, Badr S, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2219-2224.
36. Jalleh R, Fitzpatrick MF, Mathur R, Douglas NJ. Do patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome drink more alcohol? *Sleep* 1992; 15: 319-321.
37. National Center for Health Statistics. *Vital Statistics of the United States*. 1987. Washington, DC: US Government Printing Office, 1988.
38. D'Alessandro R, Malleli C, Gamberini G. Snoring every night as a risk factor for myocardial infarction: a case-control study. *Br Med J* 1990; 300: 1557-1558.
39. Lund-Johansen P, White W. Central hemodynamics and 24 hour blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome: effects of corrective surgery. *Am J Med* 1990; 88: 678-682.
40. Mayer J, Becker H, Brandenberg U, Penzel T, Peter J, Wichert P. Blood pressure and sleep apnea results of long term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology* 1991; 79: 84-92.
41. Fletcher E, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987; 10: 35-44.
42. Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334(2): 99-104.
43. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 18-22.
44. McNamara SG, Cistulli PA, Strohl KP, Sullivan IE. Clinical aspects of sleep apnea. In: NA Saunders and Sullivan SE (ed.). *Sleep and breathing*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1994; 493-519.
45. Redline S, Tishler PV. Familial influences on sleep apnea. In Lefant C, Saunders N (ed.). *Lung Biology in Health and Disease: Sleep-Related Breathing Disorder*. Marcel-Dekker, 1994; 363-378.
46. Cistulli P, Sullivan CE. Sleep apnea in Marfan's syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 645-648.
47. Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992; 339: 347-350.
48. Pack AI. Simplifying the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1993; 119: 528-529.



49. Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Murray CF, Iber C, McCall V, Nino-Murcia G, Pressman M, Sanders M, Strohl K, Votteri B, Williams A. ASDA standards of practice: portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1994; 17(4): 378-392.
50. Stiller RA, Stroll PJ, Sanders MH. Unattended recording in the diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing: unproven accuracy, untested assumptions, and unready for routine use. *Chest* 1994; 105: 1306-1309.
51. Yamashiro Y, Kryger MH. Nocturnal oximetry: Is it a screening tool for sleep disorders? *Sleep* 1995; 18(3): 167-171.
52. Neilly JB, Kribbs NB, Maislin G, Pack A. Effects of selective sleep deprivation on ventilation during recovery sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1992; 72: 100-109.
53. Berry RB, Desai MM, Light RW. Effect of ethanol on the efficacy of nasal continuous positive airway pressure as a treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 1991; 99: 339-343.
54. Bonora M, Shields GI, Knuth SL, Bartlett D Jr., St John WM. Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 156-161.
55. Bonora M, St John WM, Bledsoe TA. Differential elevation by protriptyline and depression by diazepam of upper airway respiratory motor activity. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 41-45.
56. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985; 103: 850-855.
57. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1738-1745.
58. Prosser GL, Berry RB. Oral-nasal continuous positive airway pressure as a treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 180-186.
59. Sanders MH, Kern NB, Stiller RA, Strollo PJ, Martin TJ, Airwood CW Jr. CPAP therapy via oronasal mask for obstructive sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 774-779.
60. Sanders MH, Kern NB, Costantino JP, et al. Adequacy of prescribing positive airway pressure therapy by mask for sleep apnea on the basis of a partial-night trial. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1169-1174.
61. Derderian SS, Bridenbaugh RH, Rajagopal KR. Neuropsychologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1988; 94: 1023-1027.
62. Lamphere J, Roehrs T, Wittig R, Zorick F, Conway WA, Roth T. Recovery of alertness after CPAP in apnea. *Chest* 1989; 96: 1364-1367.
63. Sanders ME, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressure via nasal mask: physiologic and clinical implications. *Chest* 1990; 98: 317-324.
64. Reeves-Hoche MK, Hudgel DW, Meck R, Witterman R, Ross A, Zwillich CW. Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 443-449.
65. Berthon Jones M, Lawrence S, Sullivan CE, Grunstein R. Nasal continuous positive airway pressure treatment: Current realities and future. *Sleep* 1996; 19(9): S131-S135.
66. Clark GT, Arand D, Chung E, Tong D. Effect of anterior mandibular, positioning on obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 624-629.
67. Eveloff SE, Rosenberg CL, Carlisle CC, Millman RP. Efficacy of a Herbst mandibular advancement device in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 905-909.
68. Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991; 100: 416-421.
69. Fletcher EC, Munafò DA. Role of nocturnal oxygen therapy in obstructive sleep apnea: when should it be used? *Chest* 1990; 98: 1497-1504.
70. Guilleminault C, Simmons FB, Motta J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy: long term follow-up experience. *Arch Intern Med* 1981; 141: 985-988.
71. Conway WA, Victor LD, Magilligan DJ Jr., Fujita S, Zorick FJ, Roth T. Adverse effects of tracheostomy for sleep apnea. *JAMA* 1981; 246: 347-350.
72. Practice parameters for use of laser-assisted uvulopalatoplasty. *Sleep* 1994; 17: 744-748.
73. Shepard JW Jr., Olsen KD. Uvulopalatopharyngoplasty for treatment of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1260-1267.
74. Riley RW, Pwell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108: 117-125.
75. Johnson NT, Chinn J. Uvulopalatopharyngoplasty and inferior sagittal mandibular osteotomy with genioglossus advancement for treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 1994; 105: 278-283.
76. Pepin JL, Veale D, Mayer P, Bettiga G, Wuyam B, Levy P. Critical analysis of the results of surgery in the treatment of snoring, upper airway resistance syndrome, and obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19(9): S90-S100.



# Tumor fibroso solitario de la pleura

## Informe de un caso

HILDA MENDOZA-RAMÓN,\* OLIVIA BIELETTA-TREJO,\* JAVIER BAQUERA-HEREDIA,\*  
RAFAEL PADILLA-LONGORIA\*

### RESUMEN

Se informa el caso de un hombre de 72 años con un tumor fibroso solitario que ocurrió como un nódulo pulmonar único adyacente a la arteria pulmonar izquierda. Este tumor midió 1.5 cm de diámetro y mostró superficie lisa, café rosada y consistencia firme. Microscópicamente la neoplasia estaba bien delimitada y compuesta por células fusiformes con núcleo oval y cromatina fina, separadas por colágena, sin mitosis ni pleomorfismo. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, fue intensamente positivo para CD34 (QBend/10) y vimentina, y focalmente positivo para actina. La proteína S-100 y la queratina (CKAE1-3) resultaron uniformemente negativas. La inmunohistoquímica es útil para hacer diagnóstico diferencial con mesotelioma sarcomatoide. El tumor fibroso solitario es positivo para CD34 y negativo para queratina, mientras que el mesotelioma sarcomatoide es positivo para queratina y negativo para CD34. Es importante tratar de predecir la conducta del tumor. Se clasifica como maligno si mide más de 10 cm, tiene arriba de 10 mitosis por 10 campos de gran aumento (40x), es hiper celular o muestra zonas de necrosis. Se ha encontrado que la accesibilidad del tumor para su resección total y la existencia de un pedículo neoplásico son los más importantes criterios de benignidad. Se ha utilizado el análisis de ploidía (CAS-200) y el Ki-67 (marcador de proliferación celular) con la intención de separar los casos de conducta agresiva de los de conducta no agresiva.

**Palabras clave:** tumor fibroso solitario, mesotelioma sarcomatoide, análisis de ploidía.

### ABSTRACT

This is a case of a 72 year-old man with a solitary fibrous tumor, which was localized adjacent to the left pulmonary artery. The tumor measured 1.5 cm in diameter; its surface was smooth and firm. Microscopically the neoplasm was composed of smooth appearance spindle cells with oval nuclei and fine chromatin, intermixed with abundant collagen. There was no mitosis. Immunohistochemistry showed CD34 and vimentin positivity in the spindle cells and focally for smooth muscle actin. These cells were uniformly negative for S-100 protein and queratin (CKAE1-3). Immunohistochemistry is important to differentiate solitary fibrous tumor (CD34+/queratin-) from a sarcomatoid mesothelioma (CD34-/queratin+). By histological methods it is possible to predict outcome. A solitary fibrous tumor is considered malignant if it measures more than 10 cm in diameter, has more than 10 mitosis per 10 high power fields (x40), and if there are necrosis and hypercellularity. If the tumor is easily resected and has a pedicle, it may be considered benign. Ploidy analysis and proliferation markers such as Ki-67 may help in separating benign from malignant solitary fibrous tumors.

**Key words:** solitary fibrous tumor, sarcomatoid mesothelioma, ploidy analysis.

### INTRODUCCIÓN

formamos un caso de tumor fibroso solitario pleural en estudio de inmunohistoquímica y estudio de ploidía en citometría estática (CAS 200).

El tumor fibroso solitario (TFS) también se conoce

como tumor fibroso localizado, fibroma submesotelial, mesotelioma localizado y mesotelioma fibroso localizado. Se piensa que deriva de una célula mesenquimatoso submesotelial primitiva,<sup>1,2</sup> y a diferencia del mesotelioma, no se le ha relacionado con exposición a asbesto ni con ningún otro agente carcinógeno.<sup>3</sup>

El TFS es un tumor raro; se estima una incidencia de 2.8 por 100,000 habitantes.<sup>4</sup> Clínicamente, 50% de los casos son asintomáticos; siendo los síntomas más frecuentes disnea, dolor torácico, tos, osteoartropatía pul-

Departamentos de patología quirúrgica y oncología del Hospital ABC.

Correspondencia: Hospital ABC, Calle Sur 136, No. 116, Colonia Las Américas, 01120, México, DF.



Figura 1. Fotomicrografía del tumor fibroso solitario donde se observan las células que lo constituyen, fusiformes con núcleos elongados y cromatina fina, separados por haces de colágena.

monar, hipocratismo digital y fiebre. En un estudio de 223 casos la edad fluctuó entre 9 y 86 años, con una edad media de 57 años; sin embargo, más de la mitad de los casos se encontraron en la sexta o séptima década de la vida. No hay predilección significativa por un sexo.<sup>5</sup>

#### CASO INFORMADO

Se informa el caso de un hombre de 72 años con disnea de medianos esfuerzos de un año de evolución. Se le realizó radiografía de tórax, en la cual se encontró un nódulo único, cercano al bronquio inferior derecho y adyacente a la arteria pulmonar. El tumor era de forma

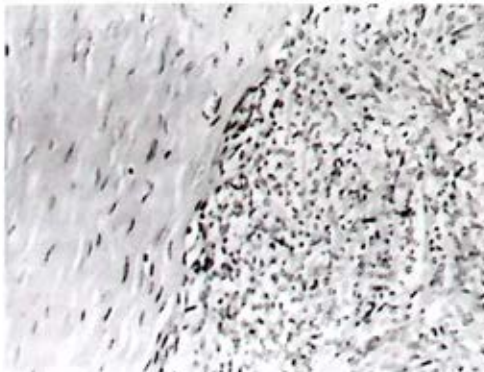


Figura 2. Fotomicrografía donde se observa una zona hiper celular que alterna con una zona hipocelular con abundante colágena.

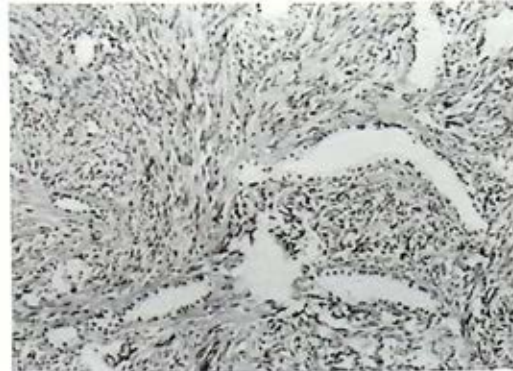


Figura 3. Entre las células neoplásicas del TFS se encontraron grupos de células de aspecto epitelial que corresponden a células de mesotelio atrapadas por la neoplasia.

oval, con superficie lisa, midió 1.5 x 1 x 1 cm; tenía color café rosado y consistencia firme. Histológicamente se observó una neoplasia bien delimitada, no encapsulada, compuesta de células fusiformes con núcleos ovales y cromatina fina con nucléolo pequeño, sin mitosis ni pleomorfismo. Cantidades variables de colágena separaban las células, encontrando campos muy celulares y otros hipocelulares (figuras 1 y 2): Entre estas células se observaron grupos de células de aspecto epitelial atrapadas, algunas de ellas formando estructuras de aspecto glandular (figura 3). Por inmunohistoquímica se encontró que la vimentina y el CD34 (Q Bend/10) fueron intensamente positivos en las células neoplásicas (figura 4); la actina fue positiva local-

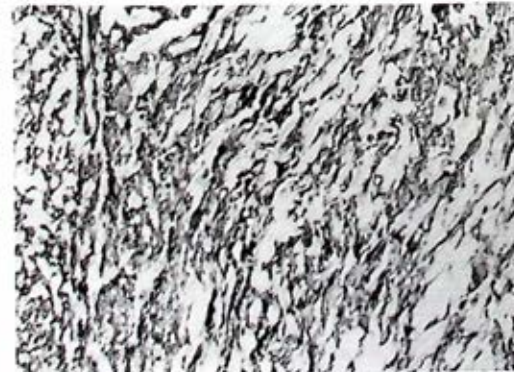


Figura 4. Tinción de inmunohistoquímica CD34 (QBEND/10) positiva intensamente en todas las células neoplásicas.

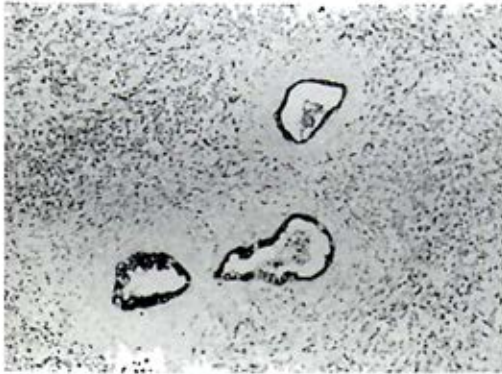


Figura 5. Queratina (CEA1-3) positiva en los grupos de células mesoteliales atrapadas entre las células.

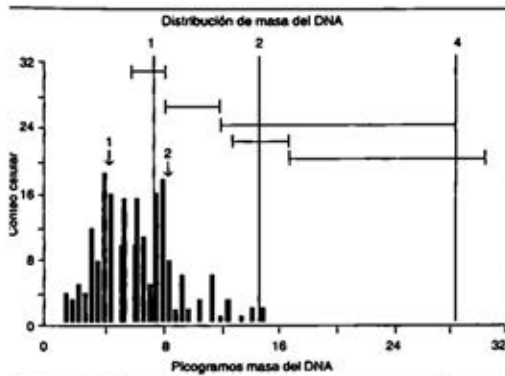


Figura 6. Análisis de ploidía por citometría estática (CAS 200). El pico 1 corresponde a una población celular hipodiploide con índice de DNA de 0.64; el pico 2 muestra una población diploide con índice de DNA de 1.14. Las células en fase S correspondieron a 22.74%, una fase S elevada, ya que normalmente debe ser menor de 10%.

ente y la queratina marcó sólo las células mesoteliales residuales atrapadas (figura 5); la proteína S-100 y la queratina fueron negativas en las células neoplásicas. Se usó también factor de proliferación celular Ki-67, que se positivo en 4% de las células. El análisis de ploidía con citometría estática (CAS 200) mostró dos poblaciones, una diploide con índice de DNA de 1.14 y otra hipodiploide con índice de DNA de 0.64. Las células en fase S comprendieron 22.74% (figura 6). La fase S se puede considerar elevada, ya que en una población normal de células se espera una fase S menor a 10%.

## DISCUSIÓN

El TFS se origina en el mayor número de los casos de la pleura visceral (80%), y el resto en la pleura parietal, diafragmática o mediastinal. En promedio miden 6 cm de diámetro, pero se han informado hasta de 36 cm. Pueden aparecer como masas pedunculadas o adheridas a la superficie pleural y en raras ocasiones protruyen hacia el parénquima pulmonar. Éstas son neoplasias bien delimitadas, pero no encapsuladas y de color blanco grisáceo, amarillento o rosado. Microscópicamente se encuentra un solo patrón histológico en 62% de los casos, dos patrones en 24% y tres o más patrones en 14% de los casos. El patrón principal es el de células que semejan fibroblastos alternando con tejido conectivo en diferentes proporciones, que puede tener zonas hiperplásicas y otras hipocelulares, dependiendo de la cantidad de colágena. Otro patrón frecuente (25%) es el hemangiopericitoides, que generalmente se encuentra combinado con el primer patrón. Otros patrones menos frecuentes que se pueden observar son: el estoriforme, leiomiomatoides y neurofibromatoides, que generalmente se encuentran combinados con el patrón principal.<sup>5</sup> En alrededor de 50% de los casos se puede encontrar un infiltrado inflamatorio leve compuesto principalmente por una mezcla de linfocitos y células plasmáticas.<sup>6</sup>

England y col. en 1989 intentaron predecir la conducta del TFS basándose en sus características histológicas. Clasificaron la neoplasia como maligna cuando mostraba cuatro o más mitosis por 10 campos de gran aumento, pleomorfismo e hiperplasia. Sin embargo, en el seguimiento de sus casos, encontraron que 45% de los casos diagnosticados como malignos por los criterios citados, fueron curados con simple resección.<sup>5</sup>

Morfológicamente se aceptan como datos de malignidad: 1) el tamaño: si mide arriba de 10 cm de diámetro; 2) la actividad mitótica, con más de 4 mitosis en 10 campos de gran aumento (40x); 3) hiperplasia, y 4) necrosis.<sup>5</sup> Sin embargo, se ha informado que la necrosis se puede encontrar en tumores benignos, así como malignos y frecuentemente se encuentra interrelacionada con tumores de gran tamaño.<sup>6</sup> En realidad ningún dato morfológico es por completo concluyente para el pronóstico, pero se halló que los tumores grandes, hiperplásicos y con mayor número de mitosis mostraron más frecuentemente una conducta agresiva que los pequeños y poco celulares.<sup>5</sup>

Actualmente se ha encontrado que el grado de reseccabilidad del tumor y la existencia de pedículo neoplásico son el factor de buen pronóstico más importante.<sup>2,5,6</sup> También el origen o localización son importantes para el pronóstico. Los tumores originados de la pleura parietal, mediastinal o fisuras interlobares, y los que se originan de la capa visceral, pero tienen un patrón de crecimiento invertido hacia el parénquima, muestran una conducta más agresiva que los originados de la capa visceral de la pleura.

Por inmunohistoquímica, el marcador más importante es el CD34 (QBend/10). Se ha observado que 100% de los TFS son fuertemente positivos para CD34.<sup>7</sup> El 85% de los tumores fibrosos solitarios son positivos para vimentina, y menos frecuentemente para actina, desmina y alfa-1 antitripsina.<sup>1,5,8</sup> El CD34 es de gran valor para establecer el diagnóstico diferencial con un gran número de neoplasias. Es útil para separarlo del mesotelioma sarcomatoide, ya que este tumor, a diferencia del TFS, es negativo. También los TFS son positivos para CD99(013), mientras que el mesotelioma sarcomatoide es generalmente negativo.<sup>9</sup> La queratina, por el contrario, es positiva en el mesotelioma sarcomatoide y negativa en el tumor fibroso solitario.<sup>8</sup> Otras lesiones menos frecuentes con las que se requiere hacer diagnóstico diferencial son: fibrosarcoma, leiomioma, neurofibroma, hemangiopericitoma, schwannoma, fibrohistiocitoma,<sup>2,6</sup> timoma fusocelular y sarcoma sinovial.<sup>7</sup>

En una revisión de 360 casos, Briselli y col. encontraron que 88% de los casos tenían un curso benigno, pero 12% de los casos fueron fatales.<sup>10</sup> En la revisión de England de 223 casos, 36% (82) fueron malignos, y 55% de ellos recurrieron como tumores refractarios o metastatizaron, algunos de ellos causando la muerte en menos de un año. Las metástasis pueden ocurrir en diversos órganos y tejidos como hígado, hueso, piel, suprarrenal, pleura y pulmón opuestos.

Recientemente se ha utilizado el Ki-67 (marcador de proliferación celular) y el análisis de ploidía con la inten-

ción de predecir la conducta de esta neoplasia. Un mayor número de células positivas al Ki-67 se encuentra en los casos de comportamiento maligno (20 a 40% en casos malignos contra 1% de los casos benignos). También se ha tratado de utilizar el análisis de ploidía con el mismo fin, pero no se ha podido correlacionar la existencia de una población diploide o aneuploide con el pronóstico; sin embargo, parece ser que una fase S elevada se encuentra vinculada a casos de conducta agresiva.<sup>11</sup>

#### REFERENCIAS

1. Carter D, Otis C. Three types of spindle cell tumors of the pleura. Fibroma, sarcoma, sarcomatoid mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 747-753.
2. Witkin GB, Rosai J. Solitary fibrous tumor of the upper respiratory tract. A report of six cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 842-848.
3. Yousem SA, Flynn SD. Intrapulmonary localized fibrous tumor. Intraparenchymal so-called localized fibrous mesothelioma. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 365-369.
4. Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Localized mesothelioma of the pleura: benign and malignant variants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 363-372.
5. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 640-658.
6. Moran CA, Suster S, Koss MN. The spectrum of histologic growth patterns in benign and malignant fibrous tumors of the pleura. *Semin Diagn Pathol* 1992; 9: 169-180.
7. Van de Rijn M., Rouse RV. CD34. A review. *Appl Immunohistochem* 1994; 2: 71-80.
8. Renshaw AA, Pinkus GS, Corson JM. CD34 and AE1/AE3 diagnostic discriminants in the distinction of solitary fibrous tumor of the pleura from sarcomatoid mesothelioma. *Appl Immunohistochem* 1994; 2: 94-102.
9. Renshaw AA. 013(CD99) in spindle cell tumors. Reactivity with hemangiopericitoma, solitary fibrous tumor, synovial sarcoma, and meningioma. But rarely with sarcomatoid mesothelioma. *Appl Immunohistochem* 1995; 3: 250-256.
10. Briselli M, Mark EJ, Dickersin GR. Solitary fibrous tumors of the pleura: eight new cases and review of 360 cases in the literature. *Cancer* 1981; 47: 2678-2689.
11. Hanau CA, Miettinen M. Solitary fibrous tumor. Histological and immunohistochemical spectrum of benign and malignant variants occur at different sites. *Hum Pathol* 1995; 26: 440-449.



## Bronquio traqueal, imagen broncoscópica

FRANCISCO NAVARRO,\* JESÚS VÁZQUEZ,\* NATIVIDAD RENTERÍA,\* JOSÉ LORENZO,\*  
RAÚL CICERO,\* DANIEL FIGUEROA,\*\* ALFONSO DE LA TORRE\*\*

### INTRODUCCIÓN

El bronquio traqueal es una anomalía congénita poco frecuente que consiste en la presencia de un bronquio aberrante, accesorio o ectópico,<sup>1</sup> proveniente de la pared lateral de la tráquea,<sup>2,3</sup> en cualquier punto por arriba de la carina principal.<sup>4</sup> El bronquio traqueal anatómicamente representa el segmento superior del lóbulo superior derecho, y en algunos casos puede ser el nacimiento del bronquio del lóbulo superior derecho completo; aunque



Figura 1. Imagen broncoscópica del paciente que muestra el bronquio traqueal en la cara lateral derecha de la tráquea.

Departamento de endoscopia torácica, Unidad de Neumología, Hospital General de México.

- \* Estudiantes de tercer año, Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac.

Correspondencia: Dr. Francisco Navarro, Telchac No. 127, Col. Jardines del Ajusco, CP 14200, México, DF.

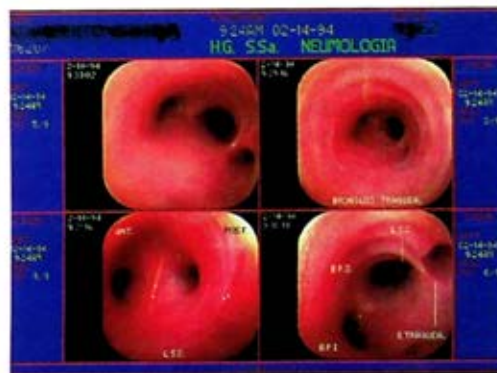


Figura 2. Arriba a la izquierda y arriba a la derecha se observa tráquea con presencia de bronquio traqueal en la cara lateral derecha. Abajo a la izquierda segmentos B2R y B3R en el lóbulo superior derecho. Abajo a la derecha se observa bronquio traqueal, bronquio principal derecho, bronquio principal izquierdo y la emergencia del bronquio del lóbulo superior derecho.

en sí mismo no se considera una alteración patológica, puede provocar complicaciones, como la canalización del bronquio traqueal cuando se somete el paciente a anestesia general,<sup>3</sup> el desarrollo de cáncer,<sup>5</sup> bronquiectasias,<sup>6</sup> neumonías<sup>7,9</sup> y atelectasias de repetición.<sup>1,2,7,8</sup>

### RESUMEN DEL CASO

Se presenta el caso de un paciente del sexo masculino de 19 años de edad, sin antecedentes de importancia, quien presenta un padecimiento de un mes de evolución, caracterizado por tos con expectoración mucopurulenta, abundante, de dos días previos a su ingreso, acompañada por disnea de medianos esfuerzos, fiebre y ataque al estado general y hemoptisis de 100 cc en 24 h. Al ingreso se encontró con signos vitales estables, y en el tórax únicamente algunos estertores subcrepitantes en la región

interescapulovertebral derecha. La Rx de tórax no mostró alteraciones. Se realizó fibrobroncoscopia, en la cual se observó un bronquio en la cara lateral derecha de la tráquea (figura 1); además, se vio que el lóbulo superior derecho sólo tenía dos segmentos y nació del bronquio principal derecho (figura 2). Se demostró en broncografía la presencia del bronquio traqueal en la cara lateral derecha de la tráquea, y sólo dos segmentos en el bronquio del lóbulo superior derecho (figura 3).

#### COMENTARIO

El bronquio traqueal es un bronquio ectópico, accesorio o aberrante,<sup>2</sup> proveniente casi invariablemente de la pared lateral derecha de la tráquea,<sup>1,2,4</sup> por lo común inmediatamente por arriba de la carina principal, considerada como variante anatómica congénita rara,<sup>2,5</sup> que puede provocar complicaciones como infecciones, atelectasia, hemoptisis, e inclusive el desarrollo de cáncer,<sup>6-9</sup> además de que se han reportado complicaciones durante la anestesia general.<sup>1,3,10</sup> Normalmente los pacientes que presentan el bronquio traqueal pasan inadvertidos, a menos que tengan síntomas y se les practique broncoscopia. El abordaje terapéutico del caso dependerá de los trastornos que sufra el paciente.

El diagnóstico debe realizarse mediante broncoscopia y broncografía. Es posible también la identificación del bronquio traqueal mediante tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear.<sup>11</sup>

#### REFERENCIAS

1. Ikeno S, Mitsuhashi H, Saito K, Hirabayashi Y, Akasawa S, Kasuda H, Shimizu R. Airway management for patients with tracheal bronchus. *Br J Anaesth* 1996; 76: 573-575.
2. Pribble C, Dean J. An unusual cause of intraoperative hypoxemia. *J Clin Anesth* 1994; 6: 247-249.
3. Magee M, Griffith B, Armitage J. Management of a tracheal bronchus in a pediatric lung transplant recipient. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 229-231.
4. Iannaccone G, Capocaccia P, Colloridi V, Roffini M. Double right tracheal bronchus. *Pediatr Radiol* 1983; 13: 156-158.
5. Calvet P, Domenech B, Sans N, Giron J, Railhac JJ. Right tracheal bronchus. *J Radiol* 1997; 78: 135-139.
6. Vignale L, Parentini GC. Tracheal bronchus associated with bronchiectasis. Case report. *Panminerva Med.*, 1992; 34: 96-98.
7. Fluckiger F, Fotter R, Sternthal MH, Hausegger K. The tracheal bronchus as a cause of chronic recurrent pneumonias. *Rofo Fortschr Geb Rontgstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1992; 156: 193-195.
8. Middleton R, Littleton J, Brickely D, Picone A. Obstructed tracheal bronchus as a cause of post-obstructive pneumonia. *J Thorac Imaging* 1995; 10: 223-224.
9. Sagy M, Silver P, Nimkoff L, Zahtz G, Amato J, Blerman F. *Pediatr Emerg Care* 1994; 10: 351-358.
10. Magge M, Griffith B, Armitage J. Management of a tracheal bronchus in a pediatric lung transplant recipient. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 229-231.
11. Freeman S, Harvey J, Gooddard P. Demonstration of supernumerary tracheal bronchus by computed tomographic scanning and magnetic resonance imaging. *Thorax* 1995; 50: 426-427.

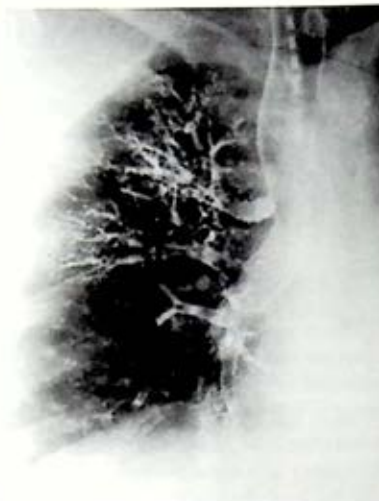


Figura 3. Broncografía del paciente en la que se observa el bronquio traqueal en la pared lateral derecha de la tráquea, inmediatamente por arriba de la carina, y el lóbulo superior derecho con dos segmentos, que nace del bronquio principal derecho.

República, que tuvimos la oportunidad de atender en la consulta externa del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en la ciudad de México, durante 1995 y 1996. Los cultivos mostraron 72% de resistencia a la isoniacida, 76% a rifampicina, 32% a pirazinamida, 57% a estreptomina, 14.2% a etambutol, y en ningún caso se observó resistencia a la tiacetazona.

Con base en los datos obtenidos, las micobacterias de los pacientes multidrogorresistentes de nuestro estudio parecen mostrar menor porcentaje de resistencia a tiacetazona, etambutol y pirazinamida, por lo que es recomendable la utilización de estos fármacos en la quimioprofilaxis de sus contactos. Teóricamente, si se administrara únicamente tiacetazona sería posible alcanzar cerca de 100% de protección, mientras que la combinación de etambutol y pirazinamida proporcionaría hasta 88% de protección. Puesto que en México no es fácil obtener tiacetazona y sus efectos colaterales gastroin-

testinales son frecuentes, considero que la combinación de etambutol y pirazinamida a dosis habituales es la recomendación ideal para la profilaxis en contactos de pacientes con tuberculosis drogorresistente.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Miller B. Tratamiento profiláctico de la tuberculosis. *Clin Med North Am* 1993; 6: 1331-1344.
2. Anonymous. Drug for tuberculosis. *Med Lett* 1993; 35: 99-102.
3. Geiter L.J. Preventive therapy for tuberculosis. In: Bloom BF. *Tuberculosis*. Washington: American Society of Microbiology, 1994: 241-250.
4. American Society of Hospital Pharmacists. *American Hospital Formulary Service*. Hamilton-Illinois: Hamilton Press, 1995: 376-380.
5. Passanante MR, Gallagher CT, Reichman LB. Preventive therapy for contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *Chest* 1994; 106: 431-434.
6. Centers for Disease Control. Recommendations for the management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992; 41: 59-71.





# El control de la tuberculosis

## ¡Vuelta al enfoque ya olvidado!

DÁMASO FERNÁNDEZ LIRA\*

En la década pasada en Estados Unidos hubo reportes alarmantes sobre el aumento del número de casos de tuberculosis detectados a partir del año de 1985.<sup>1</sup>

Las dos causas principales que produjeron dicho incremento fueron: a) la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y b) el ingreso de un alto número de inmigrantes con tuberculosis; entre estos últimos se encontró en los trabajadores mexicanos una incidencia de la enfermedad de 10 a 12 veces superior a la de la población estadounidense.

En 1993 Frank Ryan, en su libro *La Plaga Olvidada*,<sup>2</sup> llamó la atención sobre cómo se ganó, para luego perderse, la batalla contra la tuberculosis. Comenta que en el año de 1984 en Estados Unidos, el número de casos registrados había descendido a 22,201 enfermos; pero a partir de 1985 se observó el inicio de un ascenso para alcanzar la cifra de 25,701 enfermos registrados en 1990.

En mayo de 1994 la American Thoracic Society organizó una conferencia internacional en la que se discutió el libro de Ryan, en busca de conjuntar experiencias de antiguos y nuevos investigadores para tratar de abatir esta plaga ancestral.<sup>3</sup>

Los reportes también coinciden en señales del aumento de la enfermedad en los países en desarrollo, donde las campañas no han logrado controlar este mal.

En 1979, entre los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, se controlaba a 950 enfermos identificados dentro de una población de 900,000 derechohabientes, lo que equivalía a una prevalencia de 105.5 por 100,000.<sup>4</sup> Sería de suma importancia conocer la variación epidemiológica de estas cifras en la actualidad.

La interrelación de dos enfermedades, como el SIDA y la tuberculosis, forma una sinergia jamás conocida en la

historia de la medicina. Esta interrelación es muy alta y produce cuadros clínicos bastante graves, de difícil o nula solución. Por cierto, el SIDA continúa en aumento en todo el mundo y desde luego en nuestro país.

Aunado al aumento de casos de tuberculosis, otro gran problema viene a conjuntarse para dificultar su tratamiento: la drogorresistencia del *Mycobacterium* a los medicamentos ordinarios.

Desde el descubrimiento del primer antituberculoso, la estreptomocina, se encontró la existencia de bacilos resistentes en una reducida proporción y que al persistir se aumentaba dicha proporción de cepas inmunes al fármaco y terminaba por agravar al paciente infectado. Afortunadamente en los años siguientes el problema se solucionó con la administración de esquemas terapéuticos con polifármacos (dos a tres medicamentos juntos).

Actualmente los expertos de Estados Unidos están alarmados por la frecuente detección de bacilos con drogorresistencia primaria múltiple entre los inmigrantes enfermos procedentes de los países en desarrollo. De los laboratorios de referencia de dicho país, el porcentaje más alto de aislamientos con drogorresistencia en toda la nación es el de la ciudad de Harlingen, Texas; este hecho con toda seguridad guarda relación muy estrecha con nuestros compatriotas debido a que en los países en desarrollo los tratamientos son irregulares o abandonados, antes de conseguir la curación completa y provocan la emergencia de nuevas cepas resistentes, difíciles de erradicar, situación que ocurre con bastante frecuencia en países como el nuestro.

En marzo de 1994, la American Lung Association<sup>5</sup> solicitó la colaboración de 66 expertos en tuberculosis para planear estrategias en el restablecimiento del control de la tuberculosis en Estados Unidos y prevenir la futura emergencia de la drogorresistencia como una amenaza de salud pública.<sup>6</sup>

\* Centro Médico Muguersa, Hidalgo No. 2527 Pte., Desp. 405, Monterrey, NL.

# Aclaraciones sobre el número 1 del volumen 56 de la revista

DR. MARIO H. VARGAS,\* DR. JUAN URUETA ROBLEDO\*\*

Como ex-editores de la revista *Neumología y Cirugía de Tórax*, que durante el bienio marzo-1995 a abril-1997 estuvo a nuestro cargo, queremos aprovechar esta columna para hacer importantes aclaraciones sobre los diversos cambios que aparecieron en el número 1 del volumen 56 de la revista, que es el último que nos correspondió editar. Debido al atraso que frecuentemente tuvo la revista, el número en cuestión, que correspondía al primer trimestre del año, se elaboró en realidad durante el segundo trimestre. Por lo tanto, aunque nosotros tuvimos la responsabilidad de su contenido, las modificaciones de la portada y del formato de los artículos fueron responsabilidad de la nueva mesa directiva de nuestra Sociedad. Sin embargo, para la impresión final del número 1 se tomaron decisiones, sin nuestro consentimiento, que acarrearón cambios profundos o errores, algunos de ellos graves. Ignoramos el origen de estas decisiones; nuestra intención aquí es aclarar nuestra postura.

1. Para la composición del número 1 originalmente se envió a la compañía que elabora la revista un editorial, un artículo de investigación, dos artículos de revisión, un artículo especial, una carta al editor, y dos anuncios de eventos científicos. Por vía telefónica el nuevo editor, Dr. Héctor Ponce de León, nos solicitó (y aceptamos) que el artículo especial ("Requisitos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas", del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas) se pasara al siguiente número. Sin embargo, para sorpresa nuestra, en el número 1 sólo aparecieron el editorial y dos artículos, pero no lo

demás, por lo que no se respetó nuestra responsabilidad de edición de ese número. Entre los elementos que desaparecieron están el artículo de revisión "Agentes antituberculosos. Fármacos de segunda línea", y la carta al editor "Quimioprofilaxis en tuberculosis drogoresistente". Más aún, los elementos que se eliminaron del número 1 tampoco aparecieron en el número 2, y el artículo especial, a pesar de lo convenido, tampoco apareció en el número 2.

2. Los resúmenes (español e inglés) del artículo "Agentes antituberculosos. Fármacos de segunda línea", que se enviaron por separado del texto principal a la compañía que elabora la revista, aparecieron equivocadamente en el número 2 de la revista, en un artículo parecido ("Agentes antituberculosos. Nuevas alternativas terapéuticas").
3. El artículo "Población celular del pulmón" contenía originalmente 122 referencias. Se eliminaron (sin nuestro conocimiento, y posiblemente para "forzar" a que el artículo no ocupara una página más) las últimas 9 referencias, tanto del texto como de la lista de referencias. Además, en este mismo artículo apareció debajo del título la leyenda "Primera de dos partes", cuyo origen desconocemos.
4. Se introdujeron cambios menores con los cuales no estamos de acuerdo: a) No apareció el ISSN en la portada ni en ningún otro sitio. b) El editorial quedó sin paginación.

\* Jefe de la División de Investigación Clínica.  
\*\* Jefe del Servicio de Urgencias.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias,  
México, DF.

## Quimioprofilaxis en tuberculosis drogorresistente

CARLOS PÉREZ-GUZMÁN\*

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa, y los contactos de estos enfermos pueden ser infectados, con posibilidad de desarrollar la enfermedad. Se han propuesto tres estrategias básicas con la finalidad de prevenir el desarrollo de la enfermedad, que son la quimioprofilaxis, la inmunización mediante la vacuna BCG, y la detección oportuna de nuevos casos.

La quimioprofilaxis se utiliza en individuos infectados por *Mycobacterium tuberculosis* con alto riesgo de desarrollar la enfermedad, para evitar el desarrollo de ésta. Debido a la escasa población bacilar que se encuentra en estos casos, la administración de un solo fármaco logra evitar el progreso de la enfermedad. El fármaco más recomendado a nivel mundial ha sido la isoniacida. Habitualmente se indica durante 6 a 12 meses (nueve meses en niños) a dosis de 10 a 15 mg/kg de peso corporal en niños y adolescentes, con dosis máxima de 300 mg diarios.<sup>1,2</sup> Cuando la quimioprofilaxis se realiza en forma supervisada, la dosis es de 15 mg/kg, ó bien 900 mg como máximo, dos veces por semana, durante el mismo periodo; la eficacia de este último esquema no ha sido claramente establecida.<sup>1</sup> Se han estudiado otros regímenes. En uno de ellos, de tres meses de duración, se observó una reducción en la frecuencia de la enfermedad en 21%, otro de seis meses logró una reducción de 65% y con el de 12 meses se incrementó a 75%; con el mismo régimen y tratamiento supervisado la reducción alcanzó 93%.<sup>1,3</sup>

Sin embargo, en contactos de pacientes con tuberculosis drogorresistente existe la posibilidad de que la micobacteria sea resistente a la isoniacida, lo que la convierte en un recurso inútil. Varios autores han sugerido que en estos contactos se utilice la rifampicina,<sup>2,4</sup> a dosis de 10 mg/kg o 600 mg como máximo diariamente durante 6 a 12 meses, valorando la posibilidad de asociarla a etambutol.<sup>1,3</sup> Cuando se necesita administrar profilaxis

a contactos de enfermos con tuberculosis resistente, por lo menos a isoniacida y rifampicina, los esquemas son múltiples y existen muy pocos datos que apoyen una profilaxis eficaz. Se han sugerido esquemas que incluyen pirazinamida, etambutol, quinolonas y aminoglucósidos, tanto solos como en combinación.<sup>2,3</sup> En una reunión de expertos en tuberculosis en Estados Unidos<sup>5</sup> se propusieron algunos esquemas, como isoniacida sola, isoniacida con pirazinamida, isoniacida con rifampicina, pirazinamida con ciprofloxacina, ciprofloxacina con estreptomina, rifampicina con pirazinamida, la combinación de tres o cuatro fármacos y también se sugirió no administrar fármaco alguno. Los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) en Atlanta<sup>1,6</sup> sugieren la combinación de pirazinamida con etambutol o quinolona.

La gran disparidad en las opciones de la quimioprofilaxis en contactos de pacientes con tuberculosis drogorresistente nos ha llevado a considerar y sugerir un esquema que sea aplicable a nuestro medio, en especial en los contactos de pacientes considerados fracaso terapéutico y drogorresistentes. Debido a que en diversos sitios del país no se cuenta con medios para hacer estudios de sensibilidad a pacientes con tuberculosis, esta recomendación puede ser de gran utilidad, ya que administrar quimioprofilaxis con un fármaco al que la micobacteria es resistente, evidentemente no tendrá resultados satisfactorios.

Con la aplicación del régimen sugerido es posible iniciar quimioprofilaxis a los contactos, aun si el paciente es bacilífero y se encuentra en espera de resultados de sensibilidad; de esta forma se protege al contacto, en un alto porcentaje, de desarrollar una tuberculosis con micobacterias resistentes.

Este esquema se diseñó con base en la sensibilidad farmacológica encontrada en cultivos para *Mycobacterium tuberculosis* de esputo de 92 pacientes con tuberculosis drogorresistente procedentes de diversos puntos de la

\* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

### Sugerencias

Es necesario revisar varios aspectos:

#### 1. Registro y control de casos con un sistema computacional.

a) Registro de todos los casos de tuberculosis e integración de un archivo permanente. b) Control de todas las actividades operativas: Consultas, visitas domiciliarias, medicamentos, resultados de laboratorio y particulares de los pacientes, como: cambios de domicilio, ciudad, etc., hasta la resolución del caso. c) Incrementar la certeza estadística con la elaboración de reportes mensuales por clínicas y a nivel central para conocer oportunamente los cambios que está registrando el programa. d) Evaluaciones periódicas por expertos (cada tres, cuatro o seis meses) y toma de decisiones conforme a los resultados.

2. *Apoyo del laboratorio.* a) Es indispensable estudiar a todos los pacientes en laboratorios especializados de referencia, mediante cultivos de micobacterias, tipificación y pruebas de sensibilidad a fármacos antifímicos. Por ello debe pugnarse por la instalación de laboratorios especializados estratégicamente distribuidos en todo el territorio nacional.

La tipificación tiene un objetivo doble: identificar la micobacteria en cada caso particular, y precisar epidemiológicamente los tipos de micobacterias que enferman a una comunidad. En algunas zonas de Estados Unidos la frecuencia de aislamientos de formas atípicas rebasa a la del *M. tuberculosis* clásico.

3. *Tratamiento ambulatorio personalmente supervisado.* La experiencia ha demostrado que los tratamientos confiados a la responsabilidad de los pacientes tienen un porcentaje muy elevado de irregularidades de administración. El abandono de los tratamientos puede llegar a más de 50% de los casos, lo que significa un verdadero fracaso institucional.

4. *Búsqueda de casos.* Las conductas clásicas han demostrado efectividad. a) Estudios de contactos intrafamiliares (es posible que sea el procedimiento que tenga mejores rendimientos). b) Radiografía de tórax a los adultos (tiene la ventaja de descubrir lesiones mínimas en pacientes asintomáticos). c) La búsqueda intencional de enfermos de tuberculosis en sitios especiales, como cárceles, lugares de hacinamiento, zonas de extrema pobreza y desnutrición (puede redituarse en el hallazgo de un alto número de enfermos). d) La reacción de Mantoux en niños, ya que es conveniente recordar, por otra parte,

que un porcentaje importante de la población no recibe vacunación con BCG al nacimiento, particularmente la atendida por la medicina privada.

La reacción de Mantoux ha sido olvidada. Es necesario reinstalarla y precisar su uso en nuestra población; en casos particulares, para el diagnóstico; en estudios de grupo, para precisar la positividad en la población vacunada con BCG, la que se desconoce en lo absoluto.

En los años anteriores, además, no se lograba conseguir tuberculina en instituciones o farmacias privadas.

5. *Prevención.* Vacunación BCG y quimioprofilaxis. La vacuna BCG protege a los infantes contra las lesiones o complicaciones posprimarias inmediatas, en particular la meningitis; la protección conferida por la vacuna tiene una limitación de tiempo de uno a cinco años. No ha demostrado que disminuya la frecuencia de la tuberculosis en el adulto.

La práctica de la reacción de Mantoux en los niños no vacunados se ha abandonado, o bien no es rigurosa. Años atrás su práctica era anual en la edad preescolar y a la entrada de la escuela primaria. Es conveniente reanudar la práctica de esta norma olvidada.

Se debe resaltar la importancia de la quimioprofilaxis en quienes resultan con reacción positiva a la prueba de Mantoux. En la actualidad no se encuentra disponible la isoniacida (como monofármaco) en nuestro país.

6. *Medidas higiénicas en pacientes hospitalizados.* En la década de los años setenta en Monterrey se clausuraron los hospitales para pacientes tuberculosos. En la actualidad, cuando alguna situación especial lo requiere, a dichos pacientes se les interna en hospitales generales. Se considera que la tuberculosis es contagiosa y en particular cabe la posibilidad de que los bacilos adquiridos por el nuevo huésped sean altamente resistentes. Por ello los pacientes tuberculosos activos deben aislarse con todas las reglas necesarias para evitar la transmisión de infecciones nosocomiales o adquiridas de hospital.

7. *Planeación de nuevos hospitales para tuberculosos.* El número de pacientes tuberculosos que requieren ser hospitalizados es aproximadamente 5% de los enfermos activos. Los principales motivos son: urgencias respiratorias, cirugía pulmonar o general, complicaciones en medicina interna, situaciones socioeconómicas extremas, pacientes remisos a los tratamientos domiciliarios, etc. Este problema tiene vigencia actual, aun cuando se contará con un tratamiento ambulatorio bien organizado.

Teniendo en cuenta lo señalado en relación con la resistencia de las micobacterias, no debiera hospitalizarse al paciente tuberculoso en hospitales generales.

8. *Divulgación al sector médico y a la población.* Debe cambiarse la conciencia de la población no necesariamente para alarmarla, sino para darle a conocer con veracidad la situación actual de la tuberculosis. El vehículo para esta difusión debe ser principalmente la auto-ridad de salud pública.

Las anteriores consideraciones son necesarias y factibles para realizarse en nuestra entidad. En tanto no se disponga de una vacuna o de una terapéutica que a corto plazo pueda curar fácilmente la enfermedad, deberán reinstalarse con todo rigor los procedimientos clásicos ya señalados que han demostrado resultados positivos a lo largo del tiempo.

#### REFERENCIAS

1. Reichman LB, Hershfield ES. *Tuberculosis. A comprehensive international approach; lung biology in health and disease.* Vol. 66.
2. Ryan F. *The forgotten plague: How the battle against tuberculosis was won and lost.* Ed. Little Brown, 1993.
3. The Enduring Enemy. *American Thoracic Society News*, 1994, 20(3): 120-123.
4. Fernández Lira D, Mancillas G. *Registro y control con sistemas de computación del Programa de Tuberculosis en el IMSS en Nuevo León* (presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, mayo 1979).
5. The American Lung Association: Conference on reestablishing control of tuberculosis in the United States. *Am J Res Crit Care Med* 1996; 154: 251-262.
6. Villarreal VH. El control de la tuberculosis en la República Mexicana. *Rev Mex Neumología y Cirugía de Tórax* 1995; 51(1): 22-30.



# Índice acumulativo de artículos del volumen 56, 1997



## ARTÍCULOS ORIGINALES

Clima, contaminación atmosférica y asma 1  
*Bonfiglio Muñoz, Jesús Sánchez, Ignacio Méndez, Guillermo Díaz, David Cano*

Presencia selectiva de trombina en pulmones de pacientes con metástasis pulmonar 33  
*Norma Alicia Hernández Rodríguez, Elma Correa, Adriana Contreras Paredes, Mariña Torres, Eduardo Sada, León Green*

Alteraciones de la fagocitosis en el asma bronquial 59  
*Daniel Aguilar Ángeles, Ernestina Serrano Miranda, Mirna A. Pérez Moreno, Sergio Estrada Parra*

Resección de lesiones traqueobronquiales con broncoscopia láser Nd:YAG. Estudio preliminar 92  
*Jesús Vázquez Cortés, Francisco Navarro Reynoso, Alfredo Pérez Romo, Natividad Rentería Peña, Raúl Cicero Sabido*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Población celular del pulmón 5  
*Miguel O. Gaxiola, Armando Zepeda Rodríguez, César Valdez Ortiz*

Agentes antituberculosos. Nuevas alternativas farmacológicas 41  
*Carlos Pérez Guzmán, Alfredo Torres Cruz, Héctor Villarreal Velarde, Juan Urueta Robledo, Carmen Villagrán Rojas, Gerardo F. Rico Méndez*

Índices de la contaminación atmosférica 48  
*Bonfiglio Muñoz Bojalil*

Agentes antituberculosos. 65

## Fármacos de segunda línea

*Carlos Pérez Guzmán, Alfredo Torres Cruz, Héctor Villarreal Velarde, Juan Urueta Robledo, Carmen Villagrán Rojas, Gerardo F. Rico Méndez*

Síndrome de la apnea obstructiva del sueño 99  
*Manuel Díaz Rodríguez, Adrián Rendón Pérez*

## CASO CLÍNICO

Tumor fibroso solitario de la pleura. Informe de un caso 107  
*Hilda Mendoza Ramón, Olivia Bieletto Trejo, Javier Baquera Heredia, Rafael Padilla Longoria*

## ARTÍCULOS ESPECIALES

Requisitos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas 76  
*Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas*

## IMAGEN BRONCOSCÓPICA

Cuerpo extraño en vías aéreas inferiores 87  
*Francisco Navarro Reynoso, José Manuel Lorenzo Silva, Jesús Vázquez Cortés, Alfredo Pérez Romo, Raúl Cicero Sabido*

Bronquio traqueal, imagen broncoscópica 111  
*Francisco Navarro, Jesús Vázquez, Natividad Rentería, José Lorenzo, Raúl Cicero, Daniel Figueroa, Alfonso de la Torre*

## EDITORIAL

Educación médica continua en neumología 89  
*Raúl Cicero*

# Índice onomástico del volumen 56, 1997

**A**  
Aguilar Ángeles Daniel 59

**B**  
Baquera Heredia Javier 107  
Bioletto Trejo Olivia 107

**C**  
Cano David 1  
Cicero Sabido Raúl 87, 89, 92, 115  
Contreras Paredes Adriana 33  
Correa Elma 33

**D**  
De la Torre Alfonso 115  
Díaz Guillermo 1  
Díaz Rodríguez Manuel 99

**E**  
Estrada Parra Sergio 59

**F**  
Figueroa Daniel 115

**G**  
Gaxiola Miguel O. 5  
Green León 33

**H**  
Hernández Rodríguez Norma Alicia 33

**L**  
Lorenzo Silva José Manuel 87, 115

**M**  
Méndez Ignacio 1  
Mendoza Ramón Hilda 107

Muñoz Bojalil Bonfiglio 1, 48

**N**  
Navarro Reynoso Francisco 87, 92, 115

**P**  
Padilla Longoria Rafael 107  
Pérez Guzmán Carlos 41, 65  
Pérez Moreno Mirna A. 59  
Pérez Romo Alfredo 87, 92

**R**  
Rendón Pérez Adrián 99  
Rentería Peña Natividad 92, 115  
Rico Méndez Gerardo F. 41, 65

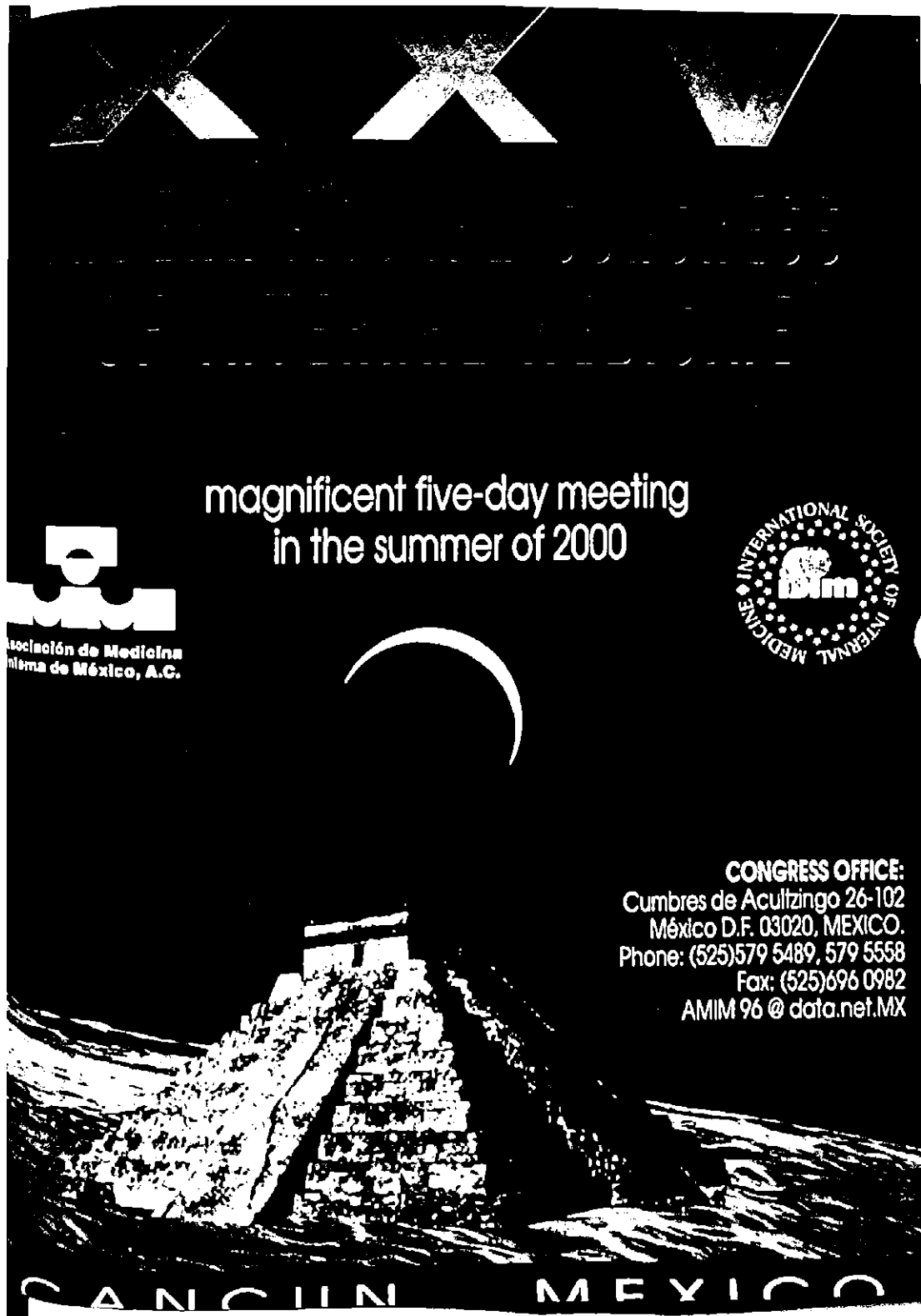
**S**  
Sada Eduardo 33  
Sánchez Jesús 1  
Serrano Miranda Ernestina 59

**T**  
Torres Cruz Alfredo 41, 65  
Torres Martha 33

**U**  
Urueta Robledo Juan 41, 65

**V**  
Valdez Ortiz César 5  
Vázquez Cortés Jesús 87, 92, 115  
Villagrán Rojas Carmen 41, 65  
Villarreal Velarde Héctor 41, 65

**Z**  
Zepeda Rodríguez Armando 5



Asociación de Medicina  
Interna de México, A.C.

magnificent five-day meeting  
in the summer of 2000



**CONGRESS OFFICE:**  
Cumbres de Acultzingo 26-102  
México D.F. 03020, MEXICO.  
Phone: (525)579 5489, 579 5558  
Fax: (525)696 0982  
AMIM 96 @ data.net.MX

CANCUN MEXICO



# Buena medicina

La **hemeroteca**  
**médica**  
**personal** pone a  
su alcance el más  
importante catálogo  
de revistas médicas  
de especialidad, tanto  
por la cantidad de  
títulos como por la

HEMEROTECA  
**MEDICA**®  
*personal*

calidad de su contenido. Se trata de un esfuerzo conjunto de comunicaciones **científicas mexicanas**, s. a de c. v. editora de esta revista y otras diez publicaciones médicas en México, y **Grupo Masson España** para ofrecer al honorable cuerpo médico mexicano revistas de especialidades médicas a precios accesibles con calidad internacional. El **Grupo Masson** es parte de un importante conglomerado de editoriales que publica en Francia, España, Italia, Bélgica, Inglaterra, Canadá, México y Estados Unidos, entre otros países, bajo conocidos nombres como Salvat, Larousse, Masson, Espasa-Calpe, Planeta y Little-Brown.

**CCM**  
comunicaciones **científicas mexicanas**  
s. a de c. v.

**DIEMEX**

# en buen español

## Revistas médicas que ya están a la venta por suscripción

### Anestesia y Control del Dolor

- Anestesia en México, 7 números \$400.
- Revista de la Sociedad Española del Dolor, 6 números \$490.

### Audiología

- Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología (España), 4 números \$480.

### Dermatología

- Dermatología Cosmética (España), 4 números \$660.
- Dermatología, Revista Mexicana, 6 números \$400.
- Actas Dermo-sifiligráficas (España), 10 números \$910.

### Enfermería

- Enfermería Intensiva (España), 4 números \$420.
- Gerokomos (Enfermería geriátrica, España), 3 números \$400.

### Gastroenterología

- Revista Española de Enfermedades Digestivas, 12 núm. \$950.

### Geriatría

- Revista Española de Geriatría y Gerontología, 6 números \$610.
- Gerokomos (Enfermería geriátrica, España), 3 números \$400.

### Ginecología y Obstetricia

- Progresos de Obstetricia y Ginecología (España), 10 números \$870.
- Toko-Ginecología Práctica (España), 12 números \$580.

### Infectología y Microbiología

- Enfermedades Infecciosas y Microbiología (México), 7 números \$400.
- Microbiología (España), 4 números \$1,080.

### Laboratorio Clínico

- Análisis Clínicos (España), 6 números \$825.

### Medicina Crítica

- Revista Iberoamericana de Cuidados Intensivos (México), 4 números \$350.
- Enfermería Intensiva (España), 4 números \$420.

### Medicina Física

- Rehabilitación (España), 6 números \$840.
- Fisioterapia (España), 6 números \$520.

### Medicina Interna

- Revista de la Asociación de Medicina Interna de México, 7 números \$400.

### Medicina del Deporte y el Ejercicio

- ATP Energía y Movimiento (México), 6 números \$300.

### Microbiología

- Microbiología (España), 4 números \$1,080.
- Enfermedades Infecciosas y Microbiología (México), 7 números \$400.

### Neumología

- Neumología y Cirugía de Tórax (México), 4 números \$350.

### Neurología

- Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines, 6 números \$540.

### Odontología / Laboratorio Dental

- Soproden (España), 4 números \$480.

### Ortopedia

- Revista de Ortopedia y Traumatología (España), 6 números \$940.

### Otorrinolaringología

- Acta Otorrinolaringológica Española, 6 números \$690.

### Patología

- Patología, Revista Latinoamericana (México), 4 números \$400.

### Pediatría

- Revista Española de Pediatría, 6 números \$530.

### Psiquiatría

- Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines, 6 números \$540.

### Radiología

- Radiología (España), 9 números \$900.

### SIDA/ETS

- SIDA/ETS (Conasida, México), 4 números \$240.

### Trauma y Urgencias

- Trauma (México), 4 números \$350

### Urología

- Urología Integrada y de Investigación (España), 4 números \$980.

Para obtener mayor información sobre las revistas de la **HEMEROTECA MÉDICA PERSONAL** favor de dirigirse a Distribuidora Editorial de México SA de CV (DIEMEX)

Tel. 544 79 53 Fax 689 65 45 México, D.F. LADA sin costo 91-8009 3606

# Artemisa

ARTICULOS EDITADOS EN MEXICO SOBRE INFORMACION EN SALUD  
INFORMACION CIENTIFICA NACIONAL  
SOBRE SALUD EN CD-ROM

El contenido completo de las 28 mejores revistas biomédicas  
publicadas en México durante 1996

Revista del Instituto Nacional de Cancerología Archivos of Medical Research Revista de Investigación Clínica  
Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias  
Archivos del Instituto de Cardiología de México Revista Médica del IMSS  
Revista Biomédica Cirugía y Cirujanos Revista Médica del Hospital General de México  
Salud Pública de México Boletín Médico del Hospital Infantil de México  
Perinatología y Reproducción Humana Nefrología Mexicana  
Revista Mexicana de Ortopedia y Traumatología Ginecología y Obstetricia de México  
Revista Mexicana de Anestesiología  
Archivos de Neurociencias Revista de Gastroenterología de México  
Salud Mental Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría  
Revista Mexicana de Patología Clínica Revista Mexicana de Radiología  
Revista de Sanidad Militar Gaceta Médica de México  
Revista de la Asociación de Medicina Interna de México  
Revista Alergia México Revista ADM Laborat Acta

Mayores informes en el:



**RENCIS**  
RED NACIONAL DE COLABORACIÓN  
EN INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN  
SOBRE SALUD



**Cenids**  
CENTRO NACIONAL  
DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACION  
SOBRE SALUD

  
Secretaría de Salud

Av. Insurgentes sur 1397, 2o. piso.  
Col. Insurgentes Mixcoac, Delegación Benito Juárez  
03920 México D.F.  
Tels: 598 99 49 / 563 03 85 / 563 19 06 Fax: 598 99 59  
Correo electrónico: cenids@cenids.ssa.gob.mx  
<http://www.ssa.gob.mx>

# 5



## IPFR - INFORMACION PARA PRESCRIPCION JUNIO, 1997

06/IG/1027347/R

ACCOLATE™  
ZAFIRLUKAST  
tabletas

### FORMULA FARMACEUTICA Y FORMULACION

Cada tableta contiene:  
Zafrilukast 20 mg  
Excipiente c.b.p. Una tableta

### INDICACIONES TERAPEUTICAS

'Accolate' está indicado para la profilaxis y el tratamiento crónico del asma bronquial y prevención de la broncoconstricción inducida por el esfuerzo físico.

### CONTRAINDICACIONES

'Accolate' no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al producto o a cualquiera de sus ingredientes, durante el embarazo, lactancia, niños menores de 12 años y ataque agudo de asma.

### PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

En los estudios realizados en animales, el zafrilukast no tuvo efectos aparentes sobre la fertilidad y no pareció tener efectos teratogénicos ni tóxicos selectivos en el feto. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad de 'Accolate' durante el embarazo humano. Deben evitarse los riesgos potenciales respecto a los beneficios de continuar el tratamiento durante el embarazo, y 'Accolate' deberá administrarse durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

El Zafrilukast se excreta en la leche materna. 'Accolate' no debe administrarse a madres que están proporcionando alimentación al seno materno.

### REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

'Accolate' es bien tolerado. La administración de 'Accolate' puede asociarse con ceftalea o trastornos gastrointestinales. Estos síntomas generalmente son leves.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria y angioedema. También se ha reportado exantema incluyendo la presencia de ampollas.

En raras ocasiones se han observado aumentos de los niveles séricos de transaminasas en los estudios clínicos sobre 'Accolate'. Dichos trastornos se resolvieron sin interrumpir el tratamiento o bien, después de la suspensión del mismo. Rara vez el perfil de transaminasas ha sido consistente con una hepatitis inducida por medicamentos, la cual se resolvió después de suspender el tratamiento con 'Accolate'.

En los estudios clínicos controlados con placebo se ha observado un aumento de la incidencia de infección en los pacientes de edad avanzada tratados con 'Accolate'. Las infecciones generalmente fueron leves, afectando principalmente las vías respiratorias y no fue necesario suspender el tratamiento con 'Accolate'.

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO

'Accolate' puede administrarse junto con otros tratamientos utilizados rutinariamente para el tratamiento del asma y la alergia. Los esteroides inhalados, los broncodilatadores inhalados y orales, los antibióticos y antihistamínicos son ejemplos de medicamentos que se han administrado de manera concomitante con 'Accolate' sin que se observaran interacciones indeseables. 'Accolate' puede administrarse con anticonceptivos orales sin que ocurran interacciones adversas.

La administración concomitante con ácido acetilsalicílico puede provocar un aumento en los niveles plasmáticos de zafrilukast, de aproximadamente el 45%. Es poco probable que dicho aumento se

asocie con efectos clínicamente significativos.

La administración concomitante de eritromicina reduce aproximadamente en 40% los niveles plasmáticos de zafrilukast.

La administración concomitante de teofilina puede reducir en aproximadamente 30% los niveles plasmáticos de zafrilukast, pero no se afectan los niveles plasmáticos de teofilina.

La administración de terfenadina provoca un decremento del 54% en el ABC de zafrilukast, pero no afecta los niveles plasmáticos de terfenadina.

La coadministración de warfarina provoca un incremento en el tiempo máximo de protrombina de aproximadamente un 35%. Por lo tanto, se recomienda que si 'Accolate' se administra concomitantemente con warfarina, se supervise estrechamente el tiempo de protrombina. Probablemente la interacción se debe a la inhibición del sistema de isoenzima citocromo P450 2C9, por zafrilukast.

### PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En los estudios realizados en animales, el zafrilukast no ejerció efectos aparentes sobre la fertilidad y no parece ejercer efectos teratogénicos ni tóxicos selectivos en el feto. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad de 'Accolate' durante el embarazo humano.

Se observó en ratas, ratones y perros, después de múltiples dosis de más de 40 mg/kg/día hasta por 12 meses, crecimiento hepático asociado con cambios grasos/degenerativos o depósitos de glucógeno. En los perros, los agregados histiocíticos se observaron en diversos tejidos.

Los ratones machos a los que se les administraron 300 mg/kg, de zafrilukast diariamente, tuvieron un incremento en la incidencia de adenomas hepatocelulares en comparación a los animales control. Las ratas a las que se les administraron 2000 mg/kg de zafrilukast diariamente, tuvieron un incremento en la incidencia de papilomas en la vejiga urinaria en varias de las pruebas. Es incierto, la significancia clínica de estos hallazgos con el tratamiento a largo plazo con 'Accolate'.

No hay otros hallazgos notables en las pruebas preclínicas.

### PRECAUCIONES ADICIONALES

'Accolate' debe tomarse regularmente para obtener un beneficio, aun durante los periodos asintomáticos. El tratamiento con 'Accolate' debe continuar normalmente durante las exacerbaciones agudas del asma.

Al igual que con los esteroides inhalados y las cromonas (cromoglicato de sodio, nedocromil sódico), 'Accolate' no está indicado para la reversión del broncoespasmo en los ataques agudos de asma.

'Accolate' no se ha evaluado en el tratamiento del asma lébil o inestable.

Se requiere precaución al tratar a los pacientes con asma severa cuando se ha considerado la reducción de los esteroides. En raras casos, la suspensión de los esteroides orales en pacientes con asma severa se ha seguido de infiltración eosinofílica que se presenta algunas veces como el Síndrome de Churg-Strauss con manifestaciones clínicas de vasculitis sistémica. No se ha establecido una relación causal con 'Accolate'.

'Accolate' no debe substituirse abruptamente por corticosteroides inhalados.

Si ocurren signos o síntomas clínicos sugestivos de disfunción hepática (ej. náusea, vómito, dolor en cuadrante superior derecho, fatiga, letargia, síntomas similares a la gripe, crecimiento hepático, prurito o ictericia), se deben de medir las transaminasas, en particular la ALT sérica y manejar al paciente como corresponda. La decisión de suspender 'Accolate' debe ser individualizada con base en la condición del paciente sopesando el riesgo de disfunción hepática contra el beneficio clínico para el paciente con 'Accolate'.

'Accolate' no se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática incluyendo a la cirrosis hepática.

### DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION

'Accolate' se toma para prevenir los ataques de asma, por lo que

debe tomarse continuamente.

### Adultos y niños mayores de 12 años:

El tratamiento debe iniciar con una dosis de 20 mg dos veces al día. La dosis de mantenimiento usual es de 20 mg dos veces al día. Es posible obtener un beneficio adicional incrementando la dosis hasta un máximo de 40 mg dos veces al día. No se debe exceder la dosis máxima recomendada.

Ya que los alimentos pueden reducir la biodisponibilidad del zafrilukast, 'Accolate' no debe tomarse con las comidas.

### Sujetos de edad avanzada:

La depuración del zafrilukast disminuye en los pacientes de edad avanzada (más de 65 años), de tal forma que la Cmax y la ABC son aproximadamente el doble de los adultos jóvenes. Sin embargo, no es evidente la acumulación de zafrilukast en los pacientes de edad avanzada. En los estudios clínicos, los pacientes de edad avanzada que recibieron una dosis de 20 mg dos veces al día no mostraron un aumento en la incidencia global de reacciones adversas o de abandonos a causa de reacciones adversas. El tratamiento puede iniciarse con dosis de 20 mg dos veces al día y ajustarse según la respuesta clínica de los pacientes.

### Niños:

No se han establecido la seguridad y la eficacia de 'Accolate' en niños menores de 12 años.

### Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

### Insuficiencia hepática:

La depuración del zafrilukast se reduce en los pacientes con cirrosis alcohólica estable, de tal forma que la Cmax y el ABC son aproximadamente el doble de los adultos normales. El tratamiento puede iniciarse con dosis de 20 mg dos veces al día y ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica. 'Accolate' no se ha evaluado en pacientes con daño hepático de otra etiología ni en estudios a largo plazo en pacientes cirróticos (Véase la sección de precauciones adicionales).

### SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS)

No hay información sobre los efectos de las sobredosis de 'Accolate' en el ser humano. El tratamiento debe ser de apoyo. Puede ser útil eliminar el exceso de medicamento mediante un lavado gástrico. No hay evidencia de que 'Accolate' afecte la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

### PRESENTACIONES

Caja con 28 tabletas de 20 mg.

### LEYENDAS DE PROTECCION

Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
No se administre durante el embarazo ni la lactancia.  
Literatura exclusiva para médicos.  
Una información mas amplia puede ser solicitada al representante médico o directamente al laboratorio.

### ZENECA Farma

Hecho por:  
ZENECA LIMITED Zeneca Pharmaceuticals  
Macclesfield, Cheshire, Inglaterra  
Distribuido en México por:  
ZENECA MEXICANA, S.A. de C.V. División Farma  
Super Avenida Lomas Verdes No. 67, Naucalpan 53120  
México.  
Reg. No. 360M97 SSA  
M.R.=Mars Registrada  
06/IG/1027347/R  
CLAVE: GEAR-10954/R 97  
CLAVE: HEJAVI, JI, JRM, JMI-23043/97 S.S.A.  
CVE:Acco0497

**ZENECA** Farma

## Buena medicina en buen español

La hemeroteca médica personal pone a su alcance el más importante catálogo de revistas de especialidades médicas, tanto por la cantidad de títulos como por la calidad de su contenido. Se trata de un esfuerzo conjunto de **COMUNICACIONES EN FARMACIA, S.A. DE C.V.**, editora de esta revista y otras diez publicaciones médicas en México, y Grupo Masson España para ofrecer al honorable cuerpo médico mexicano revistas de especialidades médicas a precios accesibles, con calidad internacional. El Grupo Masson es parte de un importante conglomerado de editoriales que publica en Francia, España, Italia, Bélgica, Inglaterra, Canadá, México y Estados Unidos, entre otros países, bajo conocidos nombres como Salvat, Larousse, Masson, Espasa-Calpe, Planeta y Little-Brown.

HEMEROTECA **MEDICA** personal

### REVISTAS MÉDICAS QUE YA ESTÁN A LA VENTA POR SUSCRIPCIÓN

- Anestesia en México, 7 números \$400
- Revista de la Sociedad Española del Dolor, 6 números \$490
- Revista de Logopedia, Fonoaudiología y Audiología (España), 4 números \$480
- Dermatología Cosmética (España), 4 números \$660
- Dermatología, Revista Mexicana, 6 números \$400
- Actas Demo-estilográficas (España), 10 números \$910
- Enfermería Intensiva (España), 4 números \$420
- Gerokomos (Enfermería geriátrica, España), 3 números \$400
- Revista Española de Enfermedades Digestivas, 12 números \$950
- Revista Española de Geriátrica y Gerontología, 6 números \$610
- Progresos de Obstetricia y Ginecología (España), 10 números \$870
- Toko-Ginecología Práctica (España), 12 números \$580
- Enfermedades Infecciosas y Microbiología (México), 7 números \$400
- Microbiología (España), 4 números \$1,000
- Análisis Clínicos (España), 6 números \$825
- Revista Iberoamericana de Cuidados Intensivos (México), 4 números \$350
- Rehabilitación (España), 6 números \$840
- Fisioterapia (España), 6 números \$520
- Revista de la Asociación de Medicina Interna de México, 7 números \$400
- ATP Energía y Movimiento (México), 6 números \$300
- Neurología y Cingla de Tórax (México), 4 números \$350
- Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines, 6 números \$540
- Soproned (España), 4 números \$480
- Revista de Ortopedia y Traumatología (España), 6 números \$940
- Acta Otorrinolaringológica Española, 6 números \$690
- Patología, Revista Latinoamericana (México), 4 números \$400
- Revista Española de Pediatría, 6 números \$530
- Radiología (España), 9 números \$900
- SIDA/ETS (Conasida, México), 4 números \$240
- Urología Integrada y de Investigación (España), 4 números \$980.

Para obtener mayor información sobre las revistas de la **HEMEROTECA MÉDICA PERSONAL** favor de dirigirse a Distribuidora Editorial de México SA de CV (DIEMEX) Tel. 544 79 53 Fax 689 65 45 México, D.F. LADA sin costo 91-8009 3606

COMUNICACIONES EN FARMACIA, S.A. DE C.V.



## ZADITEN®



### INFORMACIÓN PARA RECEPTOR REDUCIDA

**ZADITEN® Tabletten®**  
**FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Comprimidos con 10 mg de Ketotifeno. Jarabe con 0.2 mg de Ketotifeno/1 ml. Solución con 0.2 mg de Ketotifeno/1 ml. Solución Gotas con 0.2 mg de Ketotifeno/1 ml. O.G. sec. En todos los casos el Ketotifeno se presenta en forma de hidrógeno-Ketotifeno. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Preventivo oral del asma y rinitis alérgica. Profilaxis a largo plazo del Asma bronquial de todo tipo (incluidas las formas mixtas), Bronquitis alérgica. Síntomas alérgicos asociados a la fase del heno. ZADITEN® no es eficaz para suprimir las crisis de asma una vez establicidas. Profilaxis y curatativa del tratamiento de los trastornos alérgicos multifásicos: rinitis alérgica aguda y crónica, Dermatitis alérgicas, Urticaria y conjuntivitis alérgicas. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al ketotifeno o a los demás componentes de la fórmula. Este medicamento contiene un antihistamínico, por lo que no debe darse a niños menores de un año ni a mujeres lactando. No debe tomarse simultáneamente con medicamentos depresores del sistema nervioso ni con bebidas alcohólicas. **PRECAUCIONES Y RESTRICCIONES USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.** La administración de fármacos antihistamínicos sintomáticos y restrictivos no se deberá suplir únicamente al inicio del tratamiento con ZADITEN® a largo plazo. No se aplica especialmente a los corticosteroides sistémicos o a causa de la posible existencia de insuficiencia corticosteroide en pacientes corticosteroide-dependientes. En dichos casos, la recuperación de la respuesta hipotálamo-pituitaria al stress puede durar hasta 1 año. Durante los primeros días de tratamiento con ZADITEN®, las reacciones del paciente pueden verse enmascaradas, por lo que se requerirá precaución al conducir vehículos, manejar maquinaria, etc. En pacientes diabéticos, el contenido de carbohidratos de ZADITEN® solución (5ml = 3g de carbohidratos) deberá tomarse en consideración, ya que el jarabe por su formulación especial no contiene azúcar ni alcohol. Aun cuando el ketotifeno no afectó el embarazo el desarrollo fetal y perinatal de animales madre que recibieron dosis tóxicas, no se ha establecido su seguridad durante el embarazo humano. Por lo tanto, ZADITEN® solo se administrará a mujeres embarazadas en caso de absoluto necesidad. El Ketotifeno se excreta en la leche materna, por consiguiente, las madres que reciben ZADITEN® no deberán amamantar a sus hijos. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Al principio del tratamiento puede presentarse sedación y poca vez seguridad de boca o ligeros mareos, efectos que por lo general desaparecen espontáneamente con la continuación del tratamiento. Se han observado ocasionalmente síntomas de estimulación del SNC, tales como excitación, irritabilidad, insomnio, somnolencia y nerviosismo, particularmente en niños. También se ha reportado aumento de peso, fano, vese se ha descrito una asociación entre la administración de ZADITEN® y la cataratas. Se han reportado casos aislados de reacciones cutáneas severas (síndrome multiforme, síndrome de Steven-Johnson), con una incidencia de aproximadamente un caso entre 2 millones de pacientes expuestos a ZADITEN®. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** El ZADITEN® puede potenciar los efectos de los depresores del SNC, los antiarrítmicos y el alcohol. En raras casos se ha observado una reducción reversible del número de trombocitos en pacientes a los que se administró el ketotifeno junto con hipoglicemiantes. Por consiguiente se llevará a cabo reciente de trombocitos en pacientes que tienen hipoglicemiantes concomitantes. **PRECAUCIONES Y RELACION CON FIEBRE DE CARCHINGENES, MUTÁGENOS, TERATOGENOS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** No se han reportado estos efectos. **DOSE Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Adultos: Un comprimido (1 mg), 2 veces al día, (mañana y noche, en el caso de las comidas). En pacientes susceptibles a la sedación, se recomendará un incremento moderado de la dosis durante el primero mes de tratamiento con una dosis inicial de medio comprimido, 2 veces al día, que se aumentará progresivamente hasta la dosis terapéutica completa. En caso necesario, se puede aumentar la dosis hasta 4 mg al día en dosis 2 comprimidos de ZADITEN® en 2 tomas. A las dosis más elevadas cabe esperar un más pronto inicio del efecto terapéutico. Niños: Niños desde 1 año hasta los 3 años de edad: 0.05 mg (o sea 1 gota de la solución Gotas), por kg de peso corporal 2 veces al día (mañana y noche). Siempre que un niño de 10 kg de peso, se le administrará 10 gotas por la mañana y por la noche. Niños mayores de 3 años de edad: 5 ml (1 cucharadita) de jarabe o 1 comprimido cada 2 veces al día (mañana y noche) en el caso de las comidas. Las observaciones clínicas indican que los niños pueden necesitar una dosis menor en mg/kg de peso corporal que los adultos para obtener resultados óptimos. Esta dosis más elevada, se tolera tan bien como las dosis inferiores (véase también en Farmacocinética). **Tratamiento broncodilatador concomitante:** Los pacientes tratados simultáneamente con ZADITEN® y broncodilatadores podrán reducir gradualmente la dosis de estos últimos. Noite. En la profilaxis del asma bronquial se requieren dosis similares de estos medicamentos, se sugiere conservar el tratamiento con ZADITEN® durante 2 a 3 meses como mínimo. Si es necesario interrumpir ZADITEN®, se hará progresivamente durante un período de 2 a 4 meses. Si los síntomas de asma pueden reaparecer. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** MANIFESTACIONES Y MANEJO. (ANEXO D). Los principales síntomas de sobredosificación aguda pueden ser, espasmos intestinales, náuseas, sedación profunda, confusión, desorientación, taquicardia, hipotensión, hipersensibilidad, convulsiones y/o coma reversible. El tratamiento deberá ser sintomático. Si el fármaco se ha ingerido muy recientemente, se debe vomitar el contenido gástrico. La administración de carbón activado puede ser beneficiosa. Si fuera necesario, se recomendará tratamiento sintomático y vigilancia y vigilancia del sistema cardiovascular. Si se presentase excitación y convulsiones, se pueden recibir fármacos de acción corta con benzodiazepínicos. **PREVENCIÓN DE FIEBRE DE CARCHINGENES:** Frasco con 100 comprimidos. Frasco con 100 ml de solución. Frasco con 100 ml de solución. Frasco gotas. **EFECTOS DE FERTILIDAD:** Este medicamento contiene un antihistamínico, no debe usarse en mujeres lactando. No debe administrarse simultáneamente con medicamentos depresores del SNC, ni con bebidas alcohólicas. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Usar solo en el tratamiento de las alergias. Para mayor información comuníquese a: Sanofi de México, S.A. de C.V. Avenida No. 1322, Col. De Valle, C.P. 02102 México, D.F. Tel. 563-1100. Fax: 563-1100. Correo electrónico: 01/2679 S.S.A. Solución 02/2679 S.S.A. Jarabe 03/2679 S.S.A. Solución Gotas 10/2679 S.S.A. P.R. No. FE-10/2679. Clave: DEJAU-1, 2, IN-1, JM 9605/97.

© Marca registrada.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1) Huesto J.: Ketotifeno en la profilaxis del asma infantil. *Allegología*, Immunothal. 1985, (13): 1-7.
- 2) H. J. Morfitt, E. M. DiBenedictis, E. Cashell, et al: A Multicentric Evaluation on Safety and Efficacy of Ketotifen Drop Solution in Infants and Children with Bronchial Asthma. *European Journal of Clinical Research* 1991; 1:3-12.
- 3) Huesto J.: Ketotifeno en enfermedades alérgicas. *Rev. Allerg. México* Vol. 38 pp. 151-157 (1991).
- 4) G. Weinberg, P. Roule, S. Fumal, L. Jodelian, et al: Improvement of "Quality of Use" of young Asthmatic: Children on Ketotifen Therapy. *Alleg. Clin. Immunol. New* 1991, Suppl. 1, p. 104, abstr. No. 55.
- 5) Huesto J. and I. J. Martínez: Clinical Evaluation of Five-Year Continuous Prophylaxis of Children's Bronchial Asthma Using Ketotifen Capsule. *Respiration*, *Indian Clin. (Japan)* Vol. 42, pp. 589-600 (1991).
- 6) G. J. Buxton and O. Romano: Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study. *Clinical and Experimental Allergy* 1995, Volume 25, p. 568-572.
- 7) Peter Rodolovic, John Morley, Trevor I. Horne, et al: ZADITEN® 300B Permits Once-Daily Dosing with Superior Efficacy in the Prophylaxis of Asthma. *Journal of Allergy, 33(2)*, 125-135 (1993).
- 8) L. Allegri, P. Russo, C. Ronchi, et al: Teratogenicity of Ketotifen. *Pharmacological Research* 1993, 28: 144-148.
- 9) K. Hoshino, A. Kawasui, Y. Mizushima, et al: Comparison of the effects on bronchial hyperresponsiveness of antileptic and beta2-mimetic agonists in long-term bronchial asthma. *Allergy* 1993, 48: 196-202.



**Próximamente...**

**...la eficacia  
preventiva  
en asma hoy.**



Derechos Reservados © 07-1997  
Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V.  
División del Norte 3377 Col. Xotepingo México, D.F.  
96-98-SGA-97-MEX-296-J

**AIR**



¿ Por qué esperar  
a que la crisis  
se presente ?

Nuevo **Accolate**<sup>™</sup>  
zafirlukast 

**Preventivo  
oral de las  
crisis asmáticas**



**Mejora la calidad de vida del paciente.**



1 tableta cada 12 hrs. en niños  
mayores de 12 años y adultos.

**ZENECA** Farma







INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
BIBLIOTECA  
FECHA DE VENCIMIENTO

--	--

