

SECCION DE NEUMOLOGIA

Coordinador: Dr. Darío Maldonado G.

Dr. Jaime Quintero Cruz: Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina, Universidad del Valle, Cali.

Dr. Darío Maldonado Gómez: Profesor Asociado de Medicina Interna; Director, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.E.

Dr. Jaime Caro V.: Profesor de Medicina; Jefe, Departamento de Neumología, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Quebec, Canadá.

Dr. Pablo Latorre Tortello: Profesor de Medicina Interna; Jefe, Departamento de Neumología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.E.

Dr. Fernando Londoño Posada: Profesor Titular de Medicina; Jefe, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

EL MACROFAGO ALVEOLAR

J. QUINTERO

INTRODUCCION

La función inmunológica tiene como fin detectar antígenos, procesarlos, montar una respuesta de tipo humoral o celular, amplificar esta respuesta (complemento, fagocitosis), regular la reacción inflamatoria consecuente y guardar memoria de este evento para producir respuestas más prontas y efectivas en los encuentros posteriores entre los participantes de la respuesta inmune y el antígeno.

El pulmón, dada su posición entre el medio externo y el interno, ha desarrollado una forma especializada de respuesta inmune, por medio de la distribución de su tejido linfoide y por medio de la función de los macrófagos que lo pueblan. Así vemos cómo el tejido linfoide se extiende desde la nasofaringe hasta los conductos alveolares en forma de : a) ganglios linfáticos que se agrupan cerca de la carina, la tráquea, los bronquios principales y los grandes vasos; b) nódulos linfáticos similares a las llamadas placas de Peyer del tubo digestivo; y, c) agregados e infiltrados de linfocitos (1, 2). En medio de estas estructuras se encuentran también macrófagos y células plasmáticas (1). Su función principal es la producción de inmunoglobulinas del tipo IgA, y en menor cantidad de IgG, IgM e IgE (2), y la mediación de respuestas de inmunidad celular (3).

Al practicar lavados bronquiales, se obtienen macrófagos (60-70% de las células), linfocitos (20%), células plasmáticas y eosinófilos (4). Estos macrófagos, que se supone provienen principalmente de los alvéolos, se denominan macrófagos alveolares (MA) y en la parte siguiente de este

trabajo se presentan someramente los avances logrados en los últimos años en la definición de la función de estas células,

ORIGEN Y FUNCIONES METABOLICAS DE LOS MA

Su origen se ha trazado a células madres de la médula ósea (5, 6), pero los MA tienen capacidad de proliferación local (12). La energía la derivan de vías metabólicas dependientes del consumo de oxígeno (8); su consumo de oxígeno en reposo es alto y contrario a lo que sucede en los monocitos y los granulocitos, cambia poco durante la fagocitosis; sólo después de bloquear con cianuro el consumo de oxígeno, se puede demostrar actividad del "shunt hexosa mono-fosfato" durante la fagocitosis de los MA (10). Los MA pueden generar el anión superóxido, uno de los mecanismos importantes en la muerte de microorganismos fagocitados (11), y producen quimioluminiscencia durante la fagocitosis (23).

FUNCION DE LOS MACROFAGOS ALVEOLARES

Los MA actúan en: 1) el debridamiento y remodelación de tejidos por su capacidad de fagocitar desechos orgánicos; 2) defensa contra organismos intracelulares (tuberculosis, lepra, etc.); 3) participan en la rama aferente de la inmunidad al fagocitar, procesar y presentar apropiadamente los determinantes antigénicos a las células inmunocompetentes, así como también en la rama eferente por medio de la fagocitosis de antígenos recubiertos de anticuerpos y/o complemento y en la inmunidad celular (13).

Aquí cabe señalar su participación en dos procesos citotóxicos: las no mediadas por anticuerpos, que requieren la participación de linfocitos T, antígenos y macrófagos y la mediada por anticuerpos, antígenos de superficie, linfocitos T y macrófagos (antibody dependent cytotoxicity). Esta última reacción se puede incrementar con la adición de complemento y disminuir en presencia de hidrocortisona (14-22).

El macrófago alveolar se diferencia de otras células con capacidad de fagocitosis. El MA es deficiente en actividad de peroxidasa, catalasa e iodización, propiedades éstas muy características de macrófagos y neutrófilos (24, 25). El MA responde menos a los estímulos quimiotácticos y a las linfocinas (19, 20). Finalmente, los MA requieren menos cantidad de anticuerpos que los granulocitos cuando median reacciones de citotoxicidad mediada por anticuerpos (27).

Los MA, por otra parte, producen factores quimiotácticos para neutrófilos (28, 29), factores estimulantes de la proliferación de granulocitos en la médula ósea (49), y toda una serie de factores solubles que estimulan la proliferación, diferenciación, supresión y citotoxicidad para timocitos y linfocitos T y B (30-32). Finalmente, los MA producen factores estimulantes de fibroblastos (que a su vez son responsables del depósito de colágeno), producen componentes de la cascada de complemento y el interferon.

PARTICIPACION DE LOS MA EN ENFERMEDADES PULMONARES

Laurell y Ericksson (33) ligaron la deficiencia del inhibidor de enzimas proteolíticas, alfa 1 antitripsina, con la presencia de enfisema panlobular familiar. Posteriormente se produjo enfisema experimental tras la instilación intratraqueal de enzimas proteolíticas (34), que a su vez era mediado por la ruptura enzimática de la elastina (35).

Las proteasas neutras (colagenasas, quimiotripsina, elastasas) se han demostrado dentro de las lisosomas de los granulocitos y más recientemente, también dentro de los macrófagos (36-38). Esto, añadido a que el pulmón es responsable de una gran porción de la denominada "población marginal" de los granulocitos (39, 40) y al hecho de que los MA producen factores quimiotácticos para los granulocitos (41), explica el riesgo a que está sometido el tejido pulmonar cuando se activan los mecanismos de la inflamación; esto a su vez implica la existencia de factores neutralizadores de estas enzimas; en efecto, se ha demostrado la presencia de alfa 1 antitripsina, tanto en el líquido que baña las paredes alveolares, como en el interior de los MA (42-44).

Los MA obtenidos de fumadores, difieren de los de voluntarios no fumadores, en que los de los fumadores se adhieren y estiran más rápidamente, son más numerosos (45) y secretan elastasas (46); sin embargo, los macrófagos de los fumadores no se diferencian en su capacidad de fagocitosis de los de los no fumadores (9).

Los aniones superóxidos producidos durante la fagocitosis, pueden escapar de la célula y matar células vecinas (48). Esta actividad de superóxido se aumenta con tensiones altas de O₂ y puede ser uno de los mecanismos del daño producido por la hiperoxia en el pulmón (10, 48).

En la proteinosis alveolar, se ha descrito un defecto en los MA: en los lavados pulmonares de los pacientes que la padecen, se han demostrado MA que se adhieren poco al vidrio, tienen pobre quimiotaxis y son incapaces de matar hongos del tipo *Candida* (46, 47).

Finalmente, las proteasas neutras que se encuentran dentro de los MA y los granulocitos, pueden romper el C5 de la cascada del complemento, con la producción del factor quimiotáctico más importante de la actividad de complemento, con lo cual amplifican el proceso inflamatorio local (50,51).

RESUMEN

Macrófagos alveolares

Funciones defensivas. Rama aferente de la inmunidad humoral y celular. Rama eferente de la inmunidad humoral y celular. Fagocitosis y degradación de microorganismos. Síntesis de componente del complemento. Síntesis de interferón. Activadores y supresores de granulocitos, linfocitos.

Funciones no defensivas. Debridamiento y remodelación de tejidos. Activación e inactivación de enzimas y toxinas. Activación de fibroblastos. Producción de proteasas neutras.

Participación en procesos patológicos.. Daño tisular por radicales de oxígeno. Enfisema por producción de elastasas. Activación del complemento (C5a). Proteinosis alveolar (incompetencia).

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Biennestock, J. et al.: Bronchial lymphoid tissue. Morphological characteristics. *Lab. Invest.* 28: 686, 1973.
- 2.— Soutar, C.A.: Distribution of plasma cells and other cells, containing immunoglobulins in the respiratory tract of normal man and class of immunoglobulins contained therein. *Thorax* 31: 158, 1976.
- 3.— Clancy, R. et al.: The proliferative response of bronchus associated lymphoid tissue after local and systemic immunization. *J. Immunol.* 112: 1997, 1974.
- 4.— Kaltraider, H.B.: Expression of immune mechanism in the lung. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 113:347, 1978.
- 5.— Godleski, J.J. et al.: The origin of alveolar macrophages in mouse radiation chimeras. *J. Exp. Med.* 136: 630, 1972.
- 6.— Thomas, E.D. et al.: Direct evidence for a bone marrow origin of the alveolar macrophage in man. *Science* 192: 1016, 1976.
- 7.— Jolde, D.W. et al.: Proliferative capacity of human alveolar macrophage. *Nature* 247:373, 1974.
- 8.— Sagone, A.L. Jr. et al.: A comparison of the metabolic response to phagocytosis in human granulocytes and monocytes. *J. Clin. Invest.* 57: 352, 1976.
- 9.— Cohen, A.B.: Lung metabolism: Cells. *Lung cell biology. Federal. Proceed.* 38: 2635, 1979.
- 10.— Cohen, A.B.: Potential adverse effects of lung macrophages and neutrophils. *Federat. Proceed.* 38: 2644, 1979.
- 11.— Babior, B.M.: Oxygen dependent microbial killing by phagocytes. *N. Engl. J. Med.* 298:659-672, 1978.
- 12.— Evans, M.J. et al.: Cell division of alveolar macrophages in rat lung following exposure to NO₂. *Am. J. Pathol.* 70: 199, 1973.
- 13.— Nelson, D.S. (Editor): *Immunology of the macrophage.* New York, Academic Press, 1976.
- 14.— Wisloff, F. et al.: Antibody dependent cytotoxicity mediated by human Fc-receptors-bearing cells, lacking markers for B and T lymphocytes. *Int. Arch. Aller. & Appl. Immunol.* 47: 139, 1974.
- 15.— Moller, E.: Contact induced cytotoxicity by lymphoid cells containing foreign iso-antigens. *Science* 147: 873, 1965.
- 16.— Perlmann, P.: Contact lysis of antibody coated chicken erythrocytes by purified lymphocytes. *Cell. Immunol.* 1: 300, 1970.
- 17.— Wagner, H. et al.: Cell mediated immune response in vitro. III. The requirement for macrophage in cytotoxic reactions against cell bound and subcellular alloantigens. *J. Exp. Med.* 136:331, 1972.
- 18.— Munninghake, G.W. et al.: Immunologic reactivity of the lung. II. Cytotoxic effector function of pulmonary mononuclear cell subpopulations. *Cell. Immunol.* 26:98, 1976.
- 19.— Truitt, G.L. et al.: Cell mediated resistance to aerogenic infection of the lung. *Am. Resp. Dis.* 104:829, 1971.
- 20.— Nash, D.R. et al.: Local and systemic responses in guinea pig given antigen parenterally or directly into the lower respiratory tract. *Clin. Exp. Immunol.* 13: 573, 1973.
- 21.— Johnson, J.D. et al.: Action of alveolar macrophages after lower respiratory infection. *J. Immunol.* 115: 80, 1975.
- 22.— Kawai, T. et al.: Alveolar macrophage migration inhibition in animal immunized with thermophilic actinomycete antigen. *Clin. Exp. Immunol.* 15: 123, 1973.
- 23.— Allen, R.C. et al.: Phagocytic activation of a luminol-dependent chemiluminescence in rabbit alveolar and peritoneal macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 69: 245, 1976.
- 24.— Biggar, W.D. et al.: Peroxidase activity of alveolar macrophage. *Lab. Invest.* 34: 31, 1976.
- 25.— Biggar, W.D. et al.: Bactericidal mechanism in rabbit alveolar macrophage. Evidence against peroxidase bactericidal mechanisms. *Infect. Immun.* 14: 6, 1976.
- 26.— Ward, P.A.: Chemotaxis of mononuclear cells. *J. Exp. Med.* 128: 1201, 1968.
- 26A.— Dauber, J.H. et al.: Chemotactic activity of guinea pig alveolar macrophage. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 117:673, 1978.
- 27.— Levy, P.C. et al.: Human monocyte, lymphocyte and granulocyte antibody-dependent cell mediated cytotoxicity toward tumor cells. *J. Immunol.* 123: 594, 1979.
- 28.— Hunninghake, G.N. et al.: Immunologic reactivity of the lung. The in vivo and in vitro generation of a neutrophil chemotactic factor by alveolar macrophages. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 117: 15, 1978.
- 29.— Gadek, J.E. et al.: Regulation of release of alveolar macrophage derived PMN chemotactic factor. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1979.
- 30.— Farr, A.G. et al.: Secretion of mediators following T lymphocyte-macrophage interactions is regulated by the major histocompatibility complex. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 74: 3542, 1976.
- 31.— Pennline, K.J. et al.: Modulating effect of alveolar macrophages on the lymphoproliferation. *Fed. Proc.* 38: 1468, 6554 (Abst).
- 32.— Erb, P. et al.: Role of macrophages in the generation of T helper cells. *Europ. J. Immunol.* 6: 365, 1975.

- 33.— Laurell, C.B. et al.: The electrophoretic alpha 1 globulin pattern of serum alpha 1 antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 15: 132, 1963.
- 34.— Gross, P. et al.: Experimental emphysema; its production with papain in normal and silicotic rats. *Arch. Envir. Health* 11: 50, 1965.
- 35.— Blackwood, C.E. et al.: Experimental emphysema in rats; elastolytic titer of inducing enzymes as determinant of response. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 144: 450, 1977.
- 36.— Kueppers, F. et al.: Al antitrypsin and its deficiencies. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 110: 176, 1974.
- 37.— Janoff, A. et al.: Experimental emphysema produced by purified human neutrophil elastase tissue localization of the instilled protease. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 115: 461, 1977.
- 38.— Rodríguez, R.J. et al.: Elastase release from human alveolar macrophages. Comparison between smokers and non-smokers. *Science* 198: 313, 1977.
- 39.— Bierman, H. et al.: The sequestration and visceral circulation of leucocytes in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 59: 850, 1955.
- 40.— Cohen, A.B. et al.: Size of the pool of alveolar neutrophils in normal rabbit lungs. *J. Appl. Physiol.* 47: 440, 1979.
- 41.— Johnson, K.J. et al.: Immunopathology of the lung. *Amer. J. Path.* 95: 795, 1979.
- 42.— Cohen, A.B.: Interrelationships between the human alveolar macrophages and alpha 1 antitrypsin. *J. Clin. Invest.* 52: 2793, 1973.
- 43.— Tuttle, W.C. et al.: Fluorescent antibody studies of alpha 1 antitrypsin in adult human lung. *Amer. J. Clin. Pathol.* 64: 447, 1975.
- 44.— Olsen, G. et al.: Alpha 1 antitrypsin content in the serum, alveolar macrophages and alveolar lavage fluid of smoking and non-smoking subjects. *J. Clin. Invest.* 55: 427, 1975.
- 45.— Harris, J.O. et al.: III Human alveolar macrophages: Comparison of phagocytic ability, glucose utilization and ultrastructure in smokers and non-smokers. *J. Clin. Invest.* 49: 2086, 1970.
- 46.— Golde, D.W. et al.: Defective lung macrophages in pulmonary alveolar proteinosis. *Ann. Int. Med.* 85: 304, 1976.
- 47.— Cline, M.J. et al.: Monocytes and macrophages function and diseases. *Ann. Int. Med.* 88: 78, 1978.
- 48.— Fridovich, I.: The biology of oxygen radicals. *Science* 201: 875, 1978.
- 49.— Golde, D.W. et al.: Production of colony stimulating factor by human macrophages. *Lancet* 2: 1937, 1972.
- 50.— Ward, P.A. et al.: Biology of leukotaxis. *Rev. Biochem. Pharmacol.* 77: 125, 1977.
- 51.— Kreutzer, D.L. et al.: Digestion of the fifth component of complement by leukocytic enzymes: Sequential generation of chemotactic activities for leukocytes and for tumor cells. *Amer. J. Path.* 94: 75, 1979.

REGULACION DE LA RESPIRACION

D. MALDONADO

El sistema respiratorio está compuesto por un centro de control, un mecanismo efector de la ventilación y una serie de sensores, centrales y periféricos.

A. Centro de control. Está compuesto por: un control voluntario situado en el cerebro, que interviene en actividades que como la fonación utilizan el aparato ventilatorio para propósitos no respiratorios y puede sobrepasar, dentro de ciertos límites, los estímulos originados en el control automático. El control automático o metabólico situado en el tallo cerebral se ocupa del mantenimiento del equilibrio ácido-básico y de la oxigenación de la sangre arterial para lo cual integra la respuesta refleja a los estímulos originados en los sensores periféricos. Y el sistema activador

reticular que cumple funciones de integración neurológica, mantiene en estado de "tono" al sistema nervioso central y es el mediador de la reacción de "alertamiento" que consta de una serie de manifestaciones neurofisiológicas que anteceden el despertar del sueño y condicionan al individuo para la pelea o la fuga.

B. Mecanismo efector. Compuesto por los músculos de la respiración, las vías aéreas y el parénquima pulmonar, no se revisa por ser bien conocido. Mencionaremos solamente la importancia de músculos como los genioglosos y los tensores del velo del paladar que mantienen abierta la vía aérea superior durante la inspiración y cuyo déficit puede producir obstrucción inspiratoria durante el sueño.

C. Mecanismo sensor. Está compuesto por: receptores sensoriales en la nariz, boca, faringe y laringe cuyo estímulo desencadena estornudos, tos, taquipnea o apnea y la reacción de alertamiento. Propioceptores en los músculos respiratorios, que perciben el grado de tensión desarrollado por los mismos y controlan la fuerza de su contracción. Barorreceptores arteriales responsables de la hiperventilación cuando la presión arterial disminuye rápidamente y quimiorreceptores centrales y periféricos que están localizados en la superficie ventral del bulbo raquídeo y en los cuerpos carotídeos y aórticos y modulan la respuesta a los cambios en la PaCO_2 , pH y PaO_2 .

Respuesta al CO_2 . Cuando un individuo normal inhala CO_2 con el aire inspirado se produce un aumento de la ventilación minuto por acción de los quimiorreceptores centrales. En esta respuesta interviene el pH del LCR que a su vez depende de la PCO_2 y el bicarbonato del mismo. En los casos de elevación crónica de la PaCO_2 el bicarbonato aumenta neutralizando el pH del LCR con lo cual disminuye la respuesta a la PCO_2 . Por esto los pacientes con elevación crónica de la PCO_2 dependen de otros estímulos, en especial la hipoxemia, para mantener su ventilación en niveles apropiados.

Respuesta a la hipoxia. Mediada en el hombre por los cuerpos carotídeos lleva a un aumento de la ventilación minuto directamente proporcional al grado de desaturación de la sangre. En condiciones de hipoxia crónica, como la que se presenta en la cardiopatías congénitas o en los nativos de las grandes alturas, esta respuesta puede estar crónicamente disminuida.

Respuesta a la acidosis metabólica. La acidosis metabólica produce un aumento de la ventilación similar al observado cuando la PaO_2 baja de 80 a 40 mmHg. En esta respuesta interviene el pH del LCR pero es producida y mantenida principalmente por los quimiorreceptores periféricos.

Veamos a continuación dos situaciones en las cuales los conceptos del control de la

respiración que acabamos de resumir tienen aplicación práctica.

I. Alteraciones del intercambio gaseoso. Falla respiratoria. En clínica es muy frecuente encontrar pacientes con hipoxemia arterial producida por diferentes mecanismos de los cuales el más importante y frecuente es la alteración de la relación que debe existir entre la cantidad de aire y la cantidad de sangre que reciben diferentes zonas del pulmón (trastornos de la relación ventilación/perfusión o \dot{V}/\dot{Q}). Debido a la forma casi lineal que tiene la curva de disociación del CO_2 , cuando hay trastornos de \dot{V}/\dot{Q} un aumento de la ventilación en grupos de alvéolos normales puede disminuir el contenido de CO_2 en cantidad proporcional al aumento que se produce en los alvéolos mal ventilados manteniendo el contenido de CO_2 normal. Como la curva de disociación del O_2 no es lineal, el aumento de la ventilación que se produce en zonas normales no puede compensar la disminución del contenido de O_2 que se produce en las mal ventiladas, persistiendo por lo tanto la hipoxemia.

La importancia de la hiperventilación en la compensación de la enfermedad pulmonar puede representarse por un esquema que la divide en tres etapas: una etapa A, PaO_2 y PaCO_2 normales; una etapa B, caracterizada por hipoxemia e hipercapnia severas y una etapa C en la cual el aumento de la ventilación desencadenado por los quimiorreceptores normaliza la PaCO_2 y mejora la hipoxemia sin corregirla totalmente.

El paciente que ha logrado la etapa C, de hipoxemia moderada y PaCO_2 normal puede regresar a la etapa B de hipercapnia e hipoxemia severa, situación que en clínica llamamos falla respiratoria, por tres mecanismos que actúan separadamente o en combinación: a) alteración severa de condiciones mecánicas del sistema respiratorio; b) aumento excesivo del metabolismo que supera la capacidad de un sistema respiratorio defectuoso; y, c) respuesta inapropiada de los quimiorreceptores a la hipoxemia o la hipercapnia lo

cual se presenta casi siempre como consecuencia de maniobras terapéuticas inapropiadas, tales como la administración de sedantes y narcóticos, o la corrección rápida y total de la hipoxemia.

II. Trastornos de la respiración durante el sueño.

A. Fisiología. El sueño no es un estado único sino una serie de estados o etapas con actividad neuronal diferente. Los neurofisiólogos han descrito dos estados de sueño que pueden a su vez subdividirse en varias etapas. Un estado de sueño "tranquilo" (no REM) y un estado de sueño "activo" (o sueño REM). (REM = rapid eye movements).

En el individuo "despierto" hay una actividad neuronal intensa con ingreso fácil de la información sensorial a los centros nerviosos y salida permanente de un gran número de impulsos motores.

Durante el sueño "tranquilo" o (sueño no REM) disminuye la actividad neuronal y el tráfico de entrada y salida de impulsos al SNC. La ventilación se hace lenta y profunda, en ocasiones periódica, pueden presentarse periodos de apnea de corta duración y la ventilación alveolar disminuye ligeramente. El control automático de la ventilación se mantiene y por lo tanto la respuesta a la hipoxia, a la sobrecarga mecánica y la reacción de "alertamiento" son normales. Hay una ligera disminución del reflejo de la tos y de la respuesta a la hipercapnia.

Durante el sueño "activo" o sueño "REM" hay aumento de la actividad neuronal, actividad onírica, descargas inhibitorias del tono postural del músculo estriado, obstrucción inspiratoria parcial y fluctuación del tono del músculo liso bronquial. La reacción de alertamiento y la respuesta a la hipercapnia están disminuidas pero la respuesta a la hipoxia es normal.

B. Alteraciones de interés clínico.

1. Apnea durante el sueño. La hipoventilación alveolar en pacientes con

pulmones normales es una complicación conocida de la poliomielitis bulbar, la cordotomía cervical bilateral o el infarto del tallo cerebral. Menos conocida es la hipoventilación idiopática (síndrome de maldición de la Ondina) o la asociación de hipoventilación y obesidad (síndrome de Pickwick).

Cuadro clínico. Son características la hipersomnía diurna, los ronquidos patológicos y la falla cardíaca congestiva. La hipersomnía diurna va de la somnolencia después de la comidas o mirando la televisión hasta la incapacidad casi total que impide conducir vehículos, participar en reuniones sociales o realizar cualquier tipo de trabajo útil. Puede haber alteraciones de la conciencia, alucinaciones y amnesia. Los ronquidos fuertes y prolongados, que se intercalan con periodos de apnea, son síntomas constantes, y se acompañan con frecuencia de comportamiento anormal, sonambulismo, enuresis y cefalea matinal. La obesidad extrema (Pickwick clásico) no es muy frecuente pero la policitemia, la hipertensión arterial sistémica, la hipertensión pulmonar precapilar y el cor pulmonale con falla cardíaca congestiva son la regla.

El cuadro se observa en pacientes con falla del control central que se manifiesta por la ausencia de esfuerzos respiratorios (apnea central) o en pacientes en los cuales hay esfuerzo respiratorio pero éste no logra movilizar el aire a través de una vía aérea superior que se cierra durante el sueño (apnea obstructiva). Esta obstrucción puede ser consecuencia de alteraciones anatómicas como hipertrofia de adenoides y amígdalas, linfoma, micrognatia, etc., pero con mucha mayor frecuencia acompaña a la obesidad y se debe a hipotonía exagerada de los músculos genioglosos y tensores del velo del paladar que permiten que la lengua y el paladar caigan hacia atrás y ocluyan la faringe cuando el paciente se encuentra en decúbito dorsal. Durante este periodo de oclusión progresiva se producen ronquidos cada vez más fuertes y prolongados que terminan en periodos de apnea. Cuando la apnea se prolonga la

hipoxemia se hace muy severa con lo cual el individuo despierta, la orofaringe se dilata y la obstrucción se alivia por un corto periodo antes de iniciarse un nuevo ciclo de ronquidos y apnea. En muchos pacientes coexisten apnea central y apnea oclusiva (apnea mixta) y algunos no llegan a una verdadera apnea produciéndose solamente un estado de hipoventilación más o menos acentuado.

Tratamiento. En la apnea central se han usado estimulantes como teofilina, aminofilina, acetazolamida, clomipramine, doxopram y progesterona. En algunos casos se ha ensayado el estímulo del nervio frénico por medio de electrodos permanentes. En la apnea obstructiva debe hacerse corrección quirúrgica de cualquier defecto anatómico. Los pacientes obesos se benefician de la pérdida de peso y en casos severos puede ser necesaria la traqueostomía que ha producido resultados dramáticos en corto tiempo.

2. Enfermedades respiratorias que empeoran durante el sueño.

a. Bronquitis crónica y enfisema. Se ha demostrado que durante el sueño aumenta la hipoxemia y puede haber hipercapnia, cambios que son más severos durante el sueño "activo" por la posible intervención de un elemento de "apnea obstructiva" similar al descrito anteriormente.

b. Enfermedad de las alturas. Se ha relacionado la policitemia excesiva de las alturas con periodos de hipoventilación durante el sueño. También se ha encontrado que los individuos con una mala respuesta ventilatoria a la hipoxemia están predispuestos al edema pulmonar por hipoxia.

c. Aspiración durante el sueño. La aspiración repetida de secreciones gástricas o nasofaríngeas durante el sueño puede producir inflamación, infecciones repetidas y eventualmente fibrosis del pulmón. Cuando la reacción de alertamiento es normal se observan tos, sibilancias y disnea

pero estos síntomas fakan cuando la reacción de alertamiento no es normal.

d. Asma bronquial. El asma puede presentarse o intensificarse durante el sueño. Un mecanismo puede ser la aspiración de secreciones. Otro mecanismo, no totalmente comprobado, correlaciona el asma nocturna con variaciones de tono en el músculo liso bronquial durante el sueño "activo".

e. Muerte súbita infantil. En niños prematuros que luego sufrieron muerte súbita se observaron hipoxia, hipercapnia y periodos de apnea durante el sueño "tranquilo", lo cual llevó a postular una relación entre el síndrome de muerte súbita infantil y una alteración en el control de la ventilación, en especial de la reacción de alertamiento. Estudios recientes han demostrado alteraciones del control de la respiración durante el sueño en una familia en la cual también se presentaron casos de muerte súbita infantil.

Con este breve resumen hemos querido destacar una de las muchas contribuciones que el estudio de la fisiología de la respiración ha hecho a la clínica y llamar la atención sobre la importancia que pueden tener las alteraciones de la regulación de la respiración durante el sueño o la enfermedad respiratoria.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Berger, A.J., Mitchell, R.A. and Severinghaus, J.W.: Regulation of respiration. N. Engl. J. Med. 297: 92-97; 138-143; 194-201, 1977.
- 2.— Phillipson, E.A.: State of the art. Control of breathing during sleep. Am. Rev. Resp. Dis. 118: 909-939, 1978.
- 3.— West, J.B.: State of the art. Ventilation-perfusion relationships. Am. Rev. Resp. Dis. 116: 919-943, 1977.
- 4.— Guilleminault, C., Tilkiem, A. and Dement, W.C.: The sleep apnea syndromes. Ann. Rev. Med. 22: 465-484, 1976.
- 5.— Turino, G.M. and Goldring, R.M.: Sleeping and breathing. Editorial. N. Engl. J. Med. 299: 1009-10, 1978.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE PULMON, ESTRUCTURAS MEDIASTINALES, PLEURA Y CAJA TORACICA

J. CARO

La naturaleza no invasiva de este procedimiento lo hace sumamente útil en el diagnóstico preciso de enfermedades pulmonar, fibrosis incipiente), tumores benignos y malignos del hilio pulmonar, el parénquima, las estructuras mediastinales, la superficie pleural y las estructuras óseas de la caja torácica.

La adición de medio de contraste también permite de una manera muy precisa el estudio de las estructuras vasculares tanto pulmonares y bronquiales como la de los grandes vasos hiliares y del mediastino, pudiendo diferenciar tanto o más exactamente que la angiografía usual, sin que se tenga que recurrir a procedimientos invasivos."

Sus indicaciones incluyen la confirmación o negación de lesiones sospechadas por otros medios como la radiografía y sus diferentes incidencias, la tomografía, la fluoroscopia, la broncografía y la angiografía venosa o arterial.

INDICACIONES DE LA TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA (TC)

1) Patología pleural y ósea; 2) nódulos pulmonares ocultos o de difícil visualización a la radiografía; 3) delimitación de los campos de irradiación y cálculo preciso del volumen de la lesión; 4) control de la eficacia del tratamiento por quimioterapia o radioterapia; 5) patología mediastinal: a) traumatismo abierto o cerrado, b) tumores primarios o metastásicos del mediastino, su naturaleza, localización e invasión c) lipomatosis mediastinal; 6) circulación, vasos arteriales o venosos, malformaciones congénitas, compresiones; y, 7) ganglios,

metástasis, linfomas, infecciones, abscesos.

Pleura y caja torácica. Los nódulos pleurales de tan difícil diagnóstico y visualización por los medios habituales, son mucho mejor delineados por la tomografía computarizada. Este examen es mucho más preciso y específico para el diagnóstico de neoplasias de la caja torácica. Así mismo, en la evaluación de la presencia o ausencia de nódulos metastásicos a la pleura o caja torácica y aún al pulmón de origen genitourinario, tales como sarcomas, seminomas, etc., la TC se ha demostrado en diferentes estudios y publicaciones como el examen de elección.

Mediastino. La información obtenida de la TC en la evaluación diagnóstica y terapéutica de los tumores mediastinales, no deja ninguna duda en cuanto a su precisión por encima de los métodos invasivos (mediastinoscopia, angiografía, etc.), especialmente en casos de teratoma benigno o maligno, metástasis de seminoma, carcinoma, linfoma y Hodgkin, abscesos paravertebrales y timomas.

A la más leve sospecha de patología en una radiografía pulmonar, la TC confirma o niega la sospecha a la radiografía standard, define la localización anatómica y la extensión de la patología, detecta si hay metástasis o invasión local, localiza metástasis ganglionares hasta de 2 mm de tamaño, y establece la diferenciación entre malignidad y tumores de grasa.

Cuerpo extraño. La TC puede ser útil en el diagnóstico de cuerpos extraños cuan-

do no son radiopacos a la radiografía pulmonar, su sintomatología es leve y no presentan otros signos físicos o radiológicos. Se practica antes de proceder a exámenes o procedimientos más invasivos, o con el fin de localizar anatómicamente el cuerpo extraño.

En niños de corta edad la TC es el examen de elección, sobretodo cuando no hay historia clara de broncoaspiración, los cambios radiológicos son mínimos aún en radiografías de máxima inspiración o espiración y no hay signos radiográficos de atrapamiento de aire.

Parénquima pulmonar. Debido al coeficiente de absorción del tejido pulmonar, la TC permite el diagnóstico precoz de lesiones mínimas de enfisema pulmonar difuso o localizado, principalmente en los sujetos sin mayor sintomatología o en aquéllos que deben someterse a cirugía especialmente cirugía cardiaca o pulmonar.

Están todavía en estudio las posibilidades que ofrece la TC para detectar los cambios fibróticos de las enfermedades restrictivas: sarcoidosis, neumoconiosis, silicosis, alveolitis extrínseca y otras enfermedades del intersticio o del alvéolo.

Hemos presentado en forma muy resumida el estado actual de la TC en el diagnóstico y control de varias y numerosas en-

tidades nosológicas que afectan el aparato respiratorio.

Su campo de acción es muy extenso todavía, quedando por delante un buen trecho a recorrer para aprovechar al máximo este adelanto tecnológico en todas sus posibilidades.

Su alto costo de compra y de manipulación lo hacen todavía un método restringido a los grandes centros hospitalarios. Sin embargo, éstos pueden convertirse en lugares de referencia para los pequeños hospitales, que así pueden gozar de la tecnología moderna sin recurrir a las grandes inversiones de capital.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Korobkin, M. (editor): *Computed tomography, ultrasound and X-ray: An integrated approach*. San Francisco, University of California, 1978.
- 2.— Kreel, L.: *Computed tomography of the thorax*. *Radiol. Clinic. N.A.* 16:575, 1978.
- 3.— Muhm, J.R., Brown, L.R., Crowe, J.K., Sheedy, P.F., Hattery R. and Stephens, D.H.: *Comparison of whole lung tomography and computed tomography for detecting pulmonary nodules*. *Amer. J. Roentgenol.* 131: 981-984, 1978.
- 4.— Rosenblum, L.J., Mauceri, R.A., Wellenstein, D.E., Bassano, D., Cohen, W.N. and Heitzman, E.R.: *Computed tomography of the lung*. *Radiology* 129: 521-524, 1978.
- 5.— Goldwin, R.L., Heitzman, E.R. and Proto, A.V.: *Computed tomography of the mediastinum. Normal anatomy and indications for the use of CT*. *Radiology* 124: 235-241, 1977.

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

P. LATORRE

Después de los experimentos llevados a cabo en Madrás en 1956 sobre la seguridad de los tratamientos antituberculosos ambulatorios y resumidos por el Dr. W. Fox, en la figura N° 1, quedaron atrás los conceptos arcaicos sobre el control del tuberculoso y que servían solamente para

prolongar la incapacidad física y mental del paciente y para aumentar los costos del tratamiento. El tratamiento de la tuberculosis se resume en una sola palabra, quimioterapia. En la actualidad se dispone de un variado número de drogas antituberculosas, entre las cuales mencionaremos en

este resumen algunas de ellas y utilizaremos sus siglas reconocidas internacionalmente: estreptomycin (S), isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E), ácido paraminosalicílico (PAS), tiacetazona (T) (Figura 1).

El poder de la quimioterapia es tal que, asumiendo que los gérmenes sean sensibles a las drogas, su administración correcta por un tiempo prudencial curará en el 100% de las veces todos los casos de la tuberculosis. Por lo tanto, a todo nuevo caso de tuberculosis puede asegurarse la curación total si las reglas de prescripción y de ejecución son bien aplicadas. El médico por su selección terapéutica determina la calidad de la curación y el riesgo de fracaso o de recaída. El paciente, por la ejecución de su tratamiento, tiene en sus manos su suerte. Factores a tener en cuenta:

I. La curación total es posible si se conocen y aplican las bases biológicas y farmacológicas del bacilo tuberculoso.

a. *Conocimientos de las características biológicas del bacilo tuberculoso.* Desde el punto de vista terapéutico, 3 características biológicas del bacilo son importantes: su aerobiosis, su crecimiento lento y la alta proporción de mutantes resistentes a las drogas. La aerobiosis explica la necesidad que tiene el bacilo de disponer de suficiente cantidad de oxígeno para multiplicarse, explica también la facilidad con que el bacilo se multiplica en las cavernas (bien oxigenadas) y la dificultad que tiene para hacerlo en los focos sólidos, nódulos y tuberculomas (pobremente oxigenados). El lento crecimiento es importante para explicarnos el ritmo de administración de las drogas y la duración total del tratamiento. El bacilo tuberculoso, es la mejor de las condiciones, se multiplica solamente una vez cada 20 horas; por lo tanto, una dosis única y diaria de antibióticos es suficiente para detener su multiplicación, mientras que por ejemplo, se necesitarán varias dosis diarias para detener la multiplicación del *E. coli*, el cual se multiplica cada 20 minutos. La proporción tan alta de mutantes resistentes a las drogas en cultivos del bacilo tuberculoso tiene una importancia fun-

damental. En el tratamiento de la tuberculosis, es esta proporción de mutantes la que indica la absoluta necesidad de combinar varias drogas.

b. *El número de drogas necesarias para controlar el crecimiento bacteriano está en relación al número de bacilos presentes en cada lesión tuberculosa.* Canning demostró que la población bacilar de las lesiones tuberculosas varían de acuerdo a su morfología. En una lesión nodular de 100 a 100.000 gérmenes pueden estar presentes; en las lesiones cavitarias la población bacilar puede exceder de 100.000.000 (10^8). Dado que la resistencia natural a la H ocurre en 1 de 100.000 organismos y la resistencia natural a la S ocurre en 1 de 1.000.000 de organismos, es predecible que, tratando los pacientes con sólo H o con sólo S se presentará la resistencia bacteriana. Similarmente, la resistencia a combinación de drogas hará más difícil su presentación ya que si sumamos la resistencia a la H (10^5) y la resistencia a la S (10^6) tendríamos que solamente 1 bacilo en cada 10^6 sería resistente a ambas drogas. Todo lo anterior demuestra que la asociación de drogas es principio fundamental e indispensable ya que toda monoterapia engendra la presencia de mutantes bacilares resistentes.

c. *Quimioterapia de dos fases.* En el tratamiento de pacientes en los cuales se prevea que tienen grandes poblaciones bacilares, un tratamiento inicial intenso con 3 o más drogas es aconsejable y evidencia clínica soporta este concepto. Es la llamada quimioterapia de 2 fases, esto es, un periodo inicial de terapia intensiva cuando la población bacilar es grande,

Figura 1. Influencia de factores en la respuesta al tratamiento (W. Fox).

| | |
|----------------------|--|
| Sin importancia | Reposo Habitación Alimentación Cuidados Clima Factores psicológicos |
| Relativa importancia | Severidad de la enfermedad |
| Importantes | Quimioterapia Cooperación del paciente |

seguida por una terapia menos intensa cuando el número de bacilos ha disminuido notoriamente. Este concepto ha sido usado en particular en el tratamiento de enfermedad cavitaria avanzada cuando es común dar 3 drogas iniciales, por ejemplo: H - R - S o H - R - E por 3 meses y luego continuar con 2 drogas por el resto del tratamiento. La quimioterapia de la tuberculosis debe tratar de conseguir la más rápida y total destrucción de todos los bacilos presentes en las lesiones. Ese objetivo es alcanzado administrando simultáneamente varias drogas a las cuales el bacilo sea sensible. Otro objetivo del tratamiento debe ser obtener la más temprana negativización del esputo del paciente. Esto se consigue administrando no solamente varias drogas sino dando las más bactericidas sobre los bacilos en multiplicación activa. Los bacilos en multiplicación lenta no presentan los mismos problemas terapéuticos; siendo su número relativamente limitado, no contienen mutantes resistentes y, por lo tanto, no crean el riesgo de resistencia adquirida a las drogas. Pero como ellos tienen un lento crecimiento o una multiplicación intermitente, pueden persistir en las lesiones y ser la causa de las recaídas (con bacilos sensibles). Para evitar esas recaídas un tratamiento particularmente prolongado o activo debe ser administrado a esos bacilos en multiplicación lenta.

d. *Conocimiento de las diferentes poblaciones bacilares.* La tuberculosis representa el ejemplo típico de una enfermedad infecciosa con multiplicación bacteriana intracelular. Sin embargo, después de ser fagocitados por los macrófagos, los bacilos comienzan a multiplicarse dentro de las células; debido al medio ácido y al bajo contenido de oxígeno en el medio intracelular, los bacilos aumentan su antigenicidad y destruyen las células, produciendo un reblandecimiento del caseum que al ser evacuado por un bronquio forma la clásica lesión cavitaria; esa cavidad bien oxigenada permite al bacilo multiplicarse activa y abundantemente. Por lo tanto, se puede individualizar 3 poblaciones bacilares (Figura 2). La primera es la población

de bacilos que se multiplica activamente a un pH neutro en las paredes de las cavernas; esta población a menudo alcanza una magnitud de 100.000.000 de bacilos (10^8). La segunda es la población bacilar fagocitada por los macrófagos, que encontrándose en un medio ácido, sujeta a la acción de numerosas enzimas, se multiplicará muy lentamente. Esta población no excede de 10.000 a 100.000 bacilos. La tercera población está compuesta de los bacilos extracelulares pero incluidos en los focos caseosos sólidos que, aún en presencia de un pH neutro, su multiplicación es notoriamente lenta e intermitente debido al bajo contenido de oxígeno en esos focos sólidos. Su número excepcionalmente excede de 10.000 bacilos. El conocimiento de estas diferentes poblaciones bacilares es de suma importancia si recordamos que la condición absoluta de una curación completa y estable es la destrucción de los bacilos intracelulares y también de los extracelulares.

e. *Mecanismos farmacológicos y eficacia de las principales drogas antituberculosas.* J. Grosset precisó que el tratamiento debe dirigirse principalmente a 2 poblaciones bacilares diferentes. La primera es aquella abundante población en multiplicación activa al principio del tratamiento y que, por consecuencia, hay que destruir con drogas bactericidas sin permitir la selección de mutantes resistentes. La segunda es la población bacteriana mucho menos numerosa pero de multiplicación más lenta, ya sea en el interior de los macrófagos (a pH ácido), ya sea en el caseum (a pH neutro), que puede persistir largo tiempo en las lesiones y que es preciso esterilizar si se quiere prevenir las recaídas después de la suspensión del tratamiento. Recordar que desde el punto de vista farmacológico las drogas antituberculosas se dividen en 2 grandes grupos. Unas llamadas **bactericidas**, aquéllas que destruyen una gran proporción de la población bacilar, es el caso de la R - H - S. Otras llamadas **bacteriostáticas** cuya principal función es detener la multiplicación bacilar, ejemplo: PAS - E. Otras no actúan sino en un medio ácido, como la Z. En la

Figura 2. Poblaciones bacilares en lesiones tuberculosas.

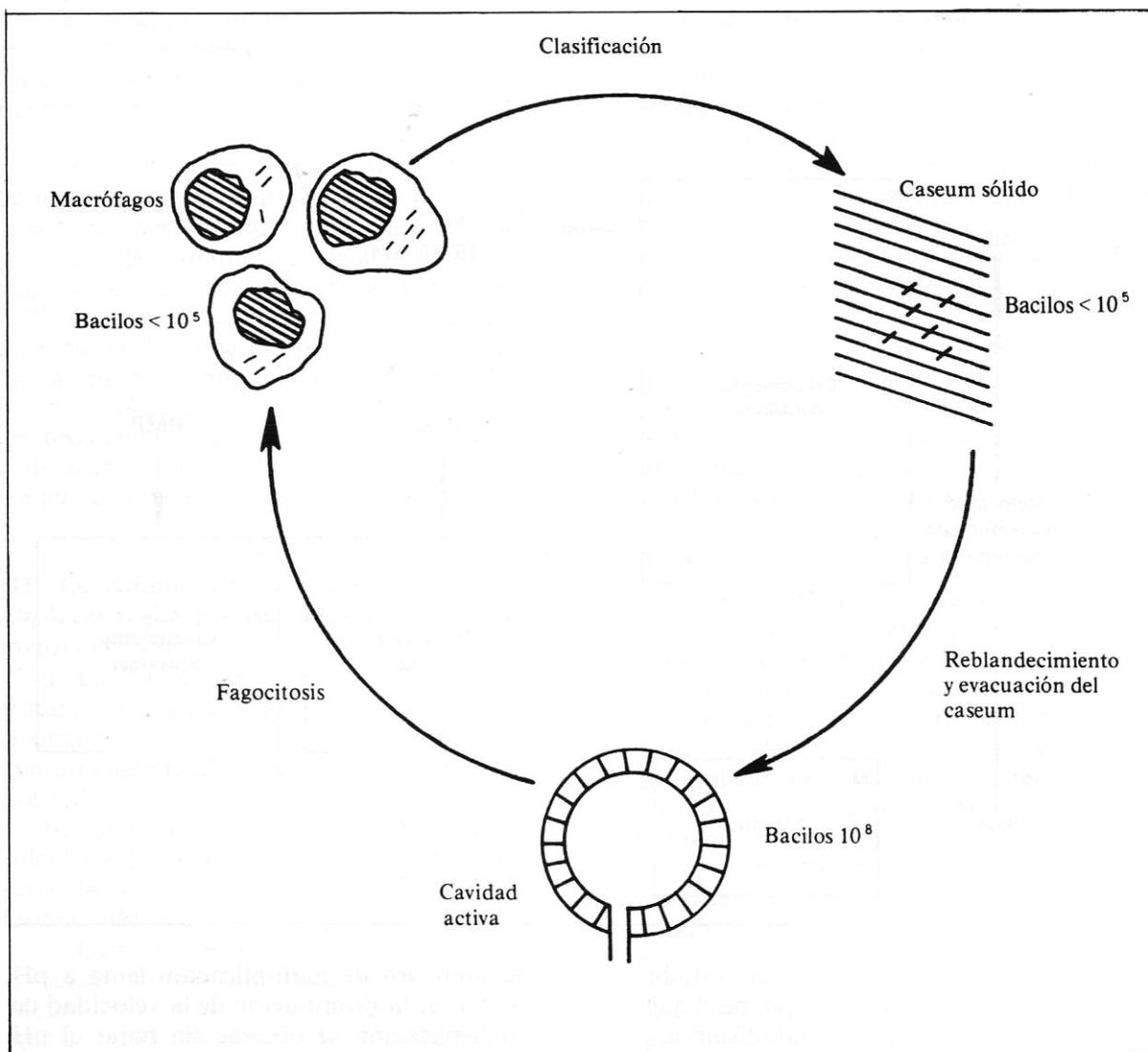
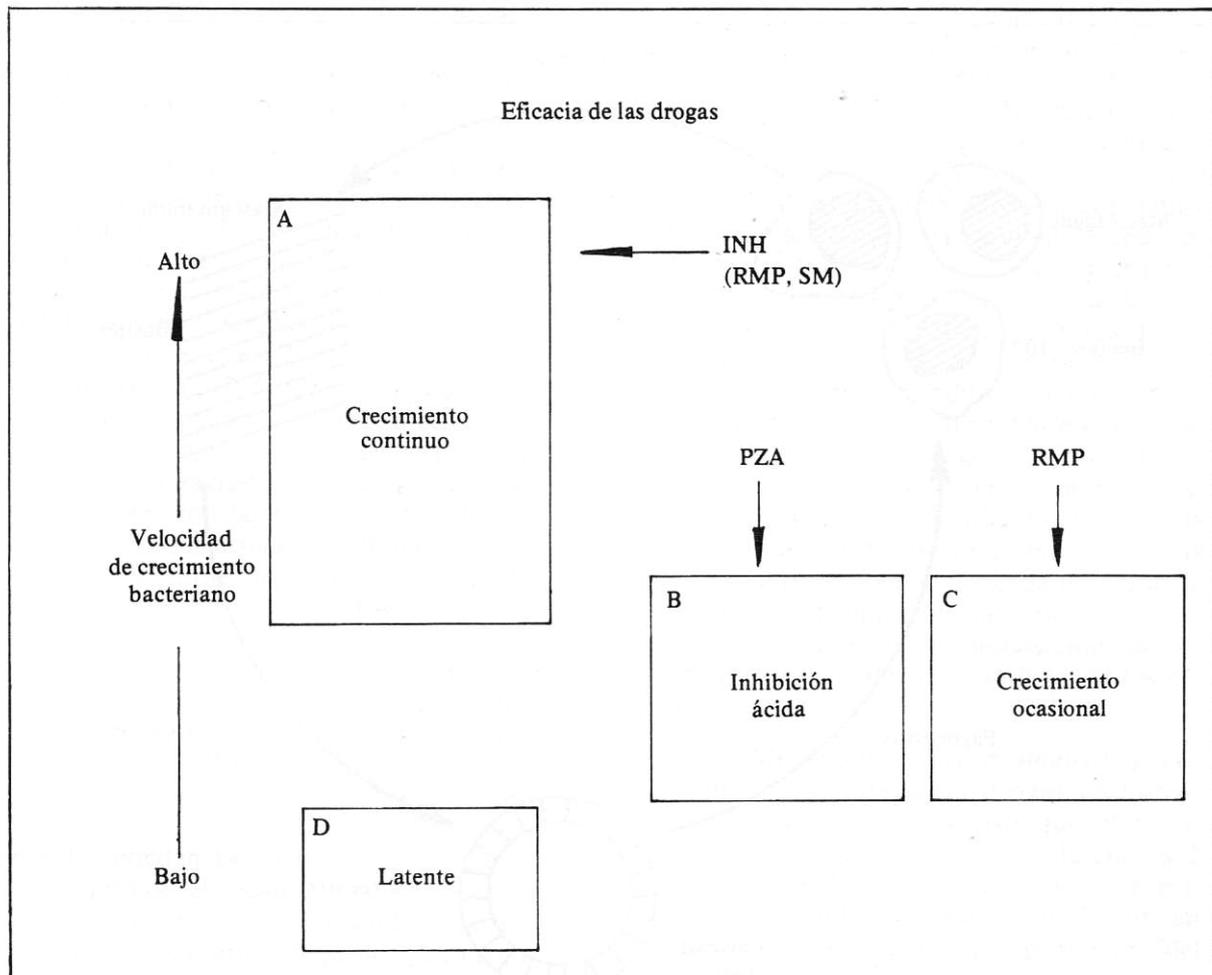


Figura 3 se representan diagramáticamente las diversas poblaciones bacterianas que son destruidas por las diferentes drogas. A un extremo se encuentran los gérmenes con multiplicación activa, localizados principalmente en las paredes cavitarias, a pH neutro y con una suplenia abundante de oxígeno. Al otro extremo los gérmenes que tienen crecimiento y metabolismo inhibido, localizados dentro de lesiones cerradas y privados de oxígeno. En esa figura la población A tiene gérmenes de crecimiento continuo pero a una velocidad que varía de muy rápida a muy lenta; estos gérmenes son destruidos muy rápidamente por la H y

también, pero a una menor velocidad, por la R y la S. La H destruye primero los bacilos con crecimiento más activo, pero su acción bactericida disminuye a medida que la tasa de crecimiento bacilar se hace más lenta, por lo tanto la H es inefectiva contra gérmenes que tengan un lento crecimiento. La Z a diferencia de la H y de la R, actúa solamente en un medio ácido y como vemos, su actividad bactericida aumenta en la medida que la tasa de crecimiento de los gérmenes disminuye. La población B en la figura está formada por dichos organismos, destruidos específicamente por la Z. La población C está compuesta por gér-

Figura 3. Poblaciones bacterianas especiales. Eficacia de las drogas.



menes que usualmente están en estado latente la mayor parte del tiempo, pero que ocasionalmente entran en metabolismo activo por periodos cortos de horas; la R es notable por la velocidad a la cual comienza su acción bactericida, destruyendo organismos a los 15-20 minutos de exposición a la droga, mientras que, por ejemplo, la H o la S requieren periodos de tiempo mucho más largos para ejercer su acción bactericida. Como resultado los gérmenes de la población C que metabolizan por tiempo muy corto pueden ser eliminados selectivamente por la R. Finalmente, la población D contiene gérmenes completamente latentes, que no son afectados por ninguna droga. En resumen, la H - R - S son las más bactericidas sobre los bacilos en multiplicación activa. La Z es la más activa seguida por la

R sobre los de multiplicación lenta a pH ácido. Si la disminución de la velocidad de multiplicación se obtiene sin bajar el pH (Mitchison y col.), la R es el único antibiótico que sigue siendo bactericida; esta doble propiedad le confiere ser el medicamento esencial en la terapia de corta duración que comentaremos más adelante.

II. En la práctica, la selección del tratamiento está fundada sobre los datos de un interrogatorio muy cuidadoso que debe evaluar la eventualidad de una resistencia bacilar. Los resultados de un antibiograma solamente pueden ser conocidos 1 - 2 meses más tarde. El tratamiento será por lo tanto escogido por la sola evaluación clínica de la posible sensibilidad del bacilo de Koch:

a. El enfermo no ha sido jamás tratado anteriormente. En un 98 - 99% el paciente será sensible a cualquiera combinación de drogas y muy especialmente a la H - R - S. La posibilidad de resistencia primaria no alcanza a un 2%.

b. El enfermo ha recibido anteriormente un tratamiento antibacilar. Esta peligrosa y desgraciada ocurrencia, con presencia de mutantes resistentes, llamada resistencia adquirida, es debida solamente a 2 factores: 1) mala cooperación del paciente en la toma de los medicamentos; 2) tratamientos muy cortos, por lo cual el bacilo ha presentado la selección de mutantes resistentes. En cualquiera de las 2 circunstancias, este tipo de paciente debe ser tratado en un medio especializado.

III. La conducción del tratamiento debe obedecer reglas precisas para asegurar una mejor curación.

a. La vía oral es la mejor adaptada al tratamiento. Ella consigue la mejor actividad bactericida. Además, es compatible con una actividad profesional rápidamente normal.

b. La posología debe ser exactamente calculada y respetada. Una dosis regular cada 24 horas, asegura el efecto antibacteriano máximo.

c. La mala ejecución del tratamiento es el único motivo de fracaso cuando los bacilos sensibles son tratados por la asociación H - R. Es por lo tanto esencial que el médico explique clara y firmemente al paciente las modalidades precisas del tratamiento: importancia del horario, de la ingestión de la dosis exacta, de la absoluta regularidad, de la duración total y que, se le precise bien al enfermo su propia responsabilidad en su curación.

IV. Las contraindicaciones a las drogas antibacilares deben ser siempre balanceadas entre los riesgos de toxicidad y la posibilidad de curación. Si existiera algún obstáculo insalvable al empleo de la H, de la R y del E, el paciente debe ser tratado en un medio especializado.

V. Duración del tratamiento.

a. *Tratamientos standards.* El tratamiento a base de H- S, tiene dos drogas bactericidas que actuarán sobre los bacilos en multiplicación activa. Pero la S es totalmente inactiva y la H es parcialmente inactiva sobre los bacilos en multiplicación lenta; por lo tanto, la eliminación de esos bacilos dependerá de la administración de H por un tiempo muy prolongado. Estudios en Africa del Este demostraron que tratamientos de 6 meses con H - S negativizaron el esputo en casi el 100% pero hubo recaída bacteriana en el 30% de los casos. Si la administración de la H se prolongó hasta los 18 meses, el porcentaje de recaídas descendió al 4%. Las anteriores consideraciones son aplicables también a los tratamientos que conllevan la asociación de H con E o con PAS.

b. *Tratamientos acortados.* En este tipo de tratamiento, adelanto notable de la quimioterapia, se buscan 2 objetivos: uno, la eliminación de los bacilos en multiplicación activa (actividad bactericida), y otro, la eliminación de bacilos en menor multiplicación, "bacilos persistentes" (actividad esterilizante). Hay suficiente evidencia, que la R y la Z tienen una especial capacidad para eliminar los bacilos persistentes pero que la H y en menor grado la S tienen una menor capacidad esterilizante. Por estudios realizados en Africa del Este y en Hong Kong, se ha concluido que las drogas bacteriostáticas, tipo E y PAS, no tienen ningún papel en los tratamientos acortados. Estudios en Francia y en Inglaterra con fase inicial intensa de 3 - 4 drogas por 2 meses, seguido por una fase diaria o intermitente de 2 - 3 drogas por 4 - 7 meses mostraron éxitos de un 97 - 98%. Debe ser aclarado que en regímenes acortados las dosis de H y de R son altas (900 - 1.200 mg respectivamente). Innumerables trabajos han demostrado que la R - H diaria por 9 meses con una fase inicial de 2 meses añadiéndole S o E, es 100% efectiva para todos los propósitos y que si es terminada a los 6 meses asegura un 95% de curación. Ya está demostrada la eficacia de regímenes de 9 meses de duración. Pero 9 meses es todavía un largo

periodo que es necesario acortar. Las ventajas de los regímenes acortados son evidentes: 1) menor cantidad de drogas y por lo tanto menor riesgo de toxicidad; 2) reducción del costo y de los gastos en los servicios de salud; 3) mejor cooperación del paciente por ser más corto y por lo tanto menor posibilidad de abandono; 4) mayor posibilidad de curación a los que abandonan que si hubiesen seguido un régimen standard.

VI. Tratamientos intermitentes. Los trabajos de Madrás probaron que no era necesario un nivel continuo de inhibición bacteriana de H en el suero de los pacientes para obtener un éxito terapéutico. Por lo tanto, se pensó que un grado considerable de intermitencia de la H podría ser efectiva. Además, si se añadía S la posibilidad del éxito intermitente sería mayor. Hoy en día se acostumbra en esquemas intermitentes iniciar con 3 drogas bactericidas diarias por 2 a 3 meses y luego 2 drogas también bactericidas 2 veces por semana por el resto de tratamiento (4 - 7 meses). Las ventajas serán: 1) tienen igual efectividad terapéutica que los esquemas diarios; 2) tienen mucho

mejor control ya que ellos son enteramente supervisados; y, 3) hay notoria disminución de la toxicidad ya que a pesar de que la dosis individual en el régimen intermitente es un poco más alta, la cantidad total en una semana es más baja que en el régimen diario.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Mitchinson, D.: Chemotherapy of tuberculosis. A bacteriologist's viewpoint. *Br. Med. J.*, 1965.
- 2.— Sbarbaro, J.: Tuberculosis: The new challenge to the practicing clinician. *Chest*. 68: 3.1975.
- 3.— Johnston, R. and Wildrick, K.: The impact of chemotherapy on the care of patients with tuberculosis. *Am. Rev. Res. Dis.* Vol. 109, 1974.
- 4.— Fox, W., Mitchinson, D.: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Dis.* Vol. III, 1975.
- 5.— Mitchinson, D.: Mecanismos bactericidas en quimioterapia de corta duración. XXIV Conferencia internacional de tuberculosis. Bruselas. Sept., 1978.
- 6.— Fox, W.: Estado actual de la quimioterapia de corta duración. XXIV Conferencia internacional de tuberculosis. Bruselas. Sept. 1978.
- 7.— Grosset, J.: Bacteriological basis of chemotherapy of tuberculosis. III Regional seminar on tuberculosis. Washington. 1979.
- 8.— Mitchinson, D.: Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*. Vol. 76. N° 6. 1979.
- 9.— Fox, W.: The chemotherapy of tuberculosis. A review. *Chest*. Vol. 76, 1979.

CANCER PULMONAR

F. LONDOÑO

INTRODUCCION

El carcinoma broncogénico es un tumor cuya prevalencia va en ascenso en nuestro medio como lo sugieren registros del Programa Nacional de Control del Cáncer y de algunas entidades como el Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Desafortunadamente en Colombia no solamente carecemos de estadísticas adecuadas sino que sufrimos de la falta de planes concretos para contrarrestar o evitar el hábito de fumar o la nociva y eficiente propaganda del cigarrillo que se considera

el factor de riesgo más importante en relación al cáncer del pulmón, cuya prevalencia está aumentando en todo el mundo siendo aceptado como un tributo al grado de civilización e industrialización que alcanza un pueblo. En los Estados Unidos, por ejemplo, se calcula que en 1980 ocasionará cerca de 100.000 muertes.

Este hecho y la experiencia acumulada de que al momento del diagnóstico 75% de los carcinomas pulmonares ya no son resecales y 90% de los pacientes fallecerán en cinco años, hacen oportuna una revisión de la enfermedad.

ETIOLOGIA

Aunque su etiología precisa no ha sido completamente establecida, existe evidencia estadística que lo asocia con la inhalación de diversas sustancias carcinogénicas: arsénico, asbesto, cromo, níquel, uranio, radiaciones ionizantes, factores familiares, hereditarios, raciales e inmunológicos. Se ha demostrado que los fumadores tienen más probabilidades de desarrollar la enfermedad. En los no fumadores se pueden encontrar 3,4 casos por 100.000 habitantes, 59,3 en los fumadores de medio paquete por día y 217,3 en los fumadores de 1 a 2 paquetes.

Entre los numerosos carcinogénicos del cigarrillo, han recibido atención especial el 3,4 benzopireno y el polonio 210, lo mismo que hidrocarburos policíclicos aromáticos que son metabolizados a compuestos intermediarios reactivos por el sistema enzimático de la aril-hidrocarbón-hidroxilasa (AHH), enzima que se ha encontrado en pacientes con cáncer pulmonar y que está bajo control genético. Estos epóxidos se combinan con el DNA y RNA, originando citotoxicidad y transformaciones mutacionales en los cultivos celulares. También se ha sostenido que deficiencias inmunes precancerosas desempeñan cierto papel en el desarrollo del cáncer y aún no se sabe si esta asociación depende de una deficiencia primaria celular de la inmunidad, o de una insuficiencia temporal de la vigilancia inmune por contacto prolongado con inmunosupresores existentes en el tabaco. Hay asociación de carcinomas en pacientes con silicosis, fibrosis intersticial difusa y cicatrices de tuberculosis.

Es importante mencionar que en el momento actual, el evitar el consumo de cigarrillo es la única manera de prevenir el cáncer pulmonar.

CLASIFICACION HISTOLOGICA OMS (1967)

1. Carcinoma epidermoide o escamoso (30-40%). Casi siempre asociado con el cigarrillo, de localización central, de

crecimiento relativamente lento, produce síntomas a causa de obstrucción bronquial, se disemina generalmente por continuidad o por metástasis a linfáticos hiliares y mediastinales, hígado y riñón aproximadamente en el 25% de los casos.

2. Carcinoma de células pequeñas (20-25%) (incluye el de "células en avena").

Frecuente en hombres y jóvenes, tiene diseminación precoz y rápida a los ganglios mediastinales e hiliares, obstrucción de vena cava superior y metástasis sistémicas particularmente al hígado, suprarrenales, huesos, páncreas y SNC a menudo ya presentes cuando se descubre la enfermedad; su crecimiento y tiempo de duplicación son más rápidos que los demás tipos mayores de carcinoma pulmonar, con índices de reseabilidad quirúrgica supramamente malos. También se relaciona con el cigarrillo. Se considera una enfermedad sistémica y aproximadamente en el 75% de los pacientes hay compromiso de médula ósea. Es el de menor supervivencia a los 5 años (1%), por lo cual se considera altamente maligno y requiere un enfoque terapéutico diferente basado en la poliquimioterapia.

3. Adenocarcinoma (20-25%). De localización periférica como un nódulo pulmonar, con origen bronquial o broncoalveolar, su crecimiento es de tipo intermedio y tiene tendencia a dar metástasis por vía hematogena. Su configuración histológica glandular lo distingue de las otras neoplasias; comprende aproximadamente el 50% de todos los carcinomas bronco-génicos observados en mujeres y la supervivencia a los 5 años está alrededor del 5% en diferentes series. Tiene poca relación con el cigarrillo.

4. Carcinoma anaplásico de células grandes (15-20%). La mayoría son periféricos en su origen y no relacionados a los segmentos bronquiales, excepto cuando los invaden por continuidad; su tendencia es aumentar bastante de tamaño llegando hasta la necrosis central con formación de grandes cavidades, especialmente los muy anaplásicos. Crece más rápido que el

adenoma y menos rápido que el de células en avena. Puede dar metástasis precozmente. También se asocia con el cigarrillo.

5. Mixto. Epidermoide y adenocarcinoma combinado.

6. Adenomas y tumores carcinoides.

7. Tumores mesodérmicos. Fibromas, condromas, sarcomas, hamartoma, etc.

CLASIFICACION TNM
(Asociación Americana de Cáncer)

T. Tumor primario.

Tx: Citología positiva en el esputo, radiografía normal.

T 0: No hay evidencia de tumor primario.

T 1: Nódulo solitario menor de 3 cm de diámetro, rodeado por pulmón normal.

T 2: Lesión mayor de 3 cm de diámetro, con atelectasia o neumonitis obstructiva y que se extiende a la región hiliar, sin evidencia de diseminación intratorácica.

T 3: Lesión de cualquier tamaño con invasión intratorácica a la pared del tórax, pleura, diafragma o mediastino.

N. Nódulos o ganglios linfáticos regionales.

N 0: Sin extensión a ganglios hiliares o mediastinales.

N 1: Extendido a los ganglios hiliares del mismo lado.

N 2: Diseminado a los ganglios mediastinales.

M. Metástasis distantes.

M 0: Sin evidencia de metástasis.

M 1: Metástasis sistémica al hígado, cerebro, suprarrenales, huesos, etc.

Basados en la clasificación T N M, el carcinoma pulmonar puede clasificarse en etapas: carcinoma oculto: Tx N 0 M 0.

Carcinoma invasivo

Etapa 1: T1 N0 M0; T1 N1 M0 T2 N0 M0

Etapa 2: T2N1 M0

Etapa 3: T3 con cualquier N o M, N2 con cualquier T o M, M1 con cualquier T o N

La etapa 3 equivale a una enfermedad diseminada e incluye las parálisis del recurrente y frénico, la extensión a la pleura, mediastino o pared torácica, el síndrome de vena cava superior, de Pancoast y de Horner.

SINDROMES CLINICOS PARANEOPLASICOS

Además de los cuadros clínicos clásicos, el carcinoma pulmonar, en especial el de células en avena puede producir síntomas no pulmonares desencadenados por mediadores específicos producidos por las propias células tumorales.

PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

El diagnóstico precoz ha mejorado los porcentajes de efectividad especialmente cuando se aplica a pacientes de "alto riesgo": grandes fumadores, mayores de 45 años. Se utilizan la radiografía periódica del tórax, la citología de esputo espontáneo y el cepillado y biopsia endobronquial que el fibrobroncoscopio ha facilitado extraordinariamente. Otros procedimientos útiles son la biopsia transbronquial con fibrobroncoscopia, la biopsia pleural y la pulmonar transtorácica con aguja fina bajo control fluoroscópico. El empleo de "marcadores" tales como los radioisótopos de selenio, cobalto y citrato de galio, permite demostrar y localizar el tumor o sus metástasis. Las metástasis hepáticas son sugeridas por el aumento de la fosfatasa alcalina o la gammagrafía con tecnecio

Tabla 1. Indicaciones de la quimioterapia.

| TIPO HISTOLOGICO | EXTENSION | | QUIMIOTERAPIA CON | |
|------------------|-----------|------------|-------------------|--------------|
| | Regional | Diseminada | Cirugía | Radloterapia |
| Epidermoide | O* S | + | 0 | + |
| Células pequeñas | + | + | + | + |
| Adenocarcinoma | O* | + | O | O |
| Células grandes | O* | + | O | O |

O No indicada. + Indicada. S Solamente para pacientes sintomáticos.
* Quimioterapia indicada para recurrencia local.

radiactivo. La tomografía axial computarizada que es de gran utilidad para demostrar metástasis cerebrales ha dado buenos resultados en el estudio del pulmón, pleura, mediastino y pared del tórax. Como procedimientos invasivos se utilizan la mediastinoscopia y la mediastinotomía.

La espirometría, la gasimetría arterial en reposo o hiperventilación, los rastreos con inhalación de xenón radioactivo y la videodensitometría, procedimiento novedoso que permite la medición cuantitativa de la perfusión vascular son muy útiles para la evaluación quirúrgica del paciente con carcinoma pulmonar.

TRATAMIENTO

Se basa en la distinción entre enfermedad local, regional y diseminada.

Local. Es sinónimo de enfermedad resecaable quirúrgicamente, modificada solamente por el tipo histológico, incluye el 20% de todos los casos nuevos diagnosticados y comprende las etapas 1 y 2, excepto para el carcinoma de células en avena, el cual es definido siempre como etapa 3.

Regional. Es la enfermedad no resecaable limitada a un hemitórax con o sin ganglios supraclaviculares, comprende el 30% de los diagnósticos nuevos, más las recurrencias locales y regionales de la enfermedad después de cirugía.

Diseminada o generalizada. Incluye metástasis al pulmón contralateral o a

otros sitios distantes, aproximadamente el 50% de todos los carcinomas nuevos y sólo susceptibles de recibir tratamiento paliativo por quimioterapia o radioterapia o ambos.

Nódulo pulmonar solitario. Es una lesión "en moneda", redonda u oval entre 1 y 6 cm de diámetro, rodeada de pulmón normal, sin adenopatías, ni derrame pleural. Aproximadamente el 45% de los nódulos solitarios son malignos pero resecaables al momento de la toracotomía, con supervivencia a los 5 años mayor del 50%, lo cual justifica un enfoque agresivo en varones mayores de 40 años, con lesiones no calcificadas y en los que no se puede asegurar estabilidad del tamaño del nódulo por radiografías previas.

Si la lesión aparece a los rayos X difusamente calcificada o con calcio en forma laminada, y además se puede asegurar estabilidad por dos años, se considera un granuloma benigno y se recomienda practicar antes de la cirugía otros estudios como citología, cepillado bronquial, broncofibroscopia y punción pulmonar transbronquial o transtorácica.

Tratamiento quirúrgico. Después de una adecuada evaluación diagnóstica la elección del enfoque terapéutico seguirá en forma natural y racional y la cirugía se considera el tratamiento de elección para la forma localizada de la enfermedad, excepto si se encuentra un severo defecto funcional cardiopulmonar. Idealmente se prefiere la lobectomía a la neumonectomía para conservar al máximo la función pulmonar.

Tabla 2. Supervivencia a los 5 años*

| ETAPA | EPIDERMOIDE % | ADENOCa % | CELULAS GRANDES % | GLOBAL % |
|-------|------------------|--------------|----------------------|-------------|
| 1 | 40 | 31 | 30 | 36 |
| 2 | 17 | 7 | 6 | 12 |
| 3 | 9 | 3 | 5 | 7 |

* Excluye carcinoma de células en avena.

Quimioterapia. Indicaciones. Ver Tabla 1.

Radioterapia. Sola, no altera la supervivencia a los 5 años en la historia natural del carcinoma de células escamosas o del adenocarcinoma. Tiene utilidad paliativa en obstrucción de vena cava superior, dolor óseo y obstrucción bronquial. El carcinoma de células en avena, es muy radiosensible, por lo cual la radioterapia no se asocia a la poliquimioterapia.

Inmunoterapia. Es una posibilidad que se ha abierto para estos pacientes por ser una forma sistémica de terapia que puede tener especificidad para células tumorales. Varios estudios clínicos se están realizando con BCG y levamisol con resultados promisorios pero no comprobados del todo.

Enfoque terapéutico y pronóstico de los tumores más frecuentes. (Tabla 2).

A. Carcinoma epidermoide o escamoso. Localizado, se trata con cirugía. Regional, se trata con radioterapia. Generalizado, se usa la quimioterapia. La poliquimioterapia parece no ofrecer ventajas sobre la monoquimioterapia.

B. Carcinoma de células en avena. En cualquier etapa en que se diagnostique se considera una enfermedad diseminada de gran malignidad y su principal recurso terapéutico es una vigorosa poliquimioterapia con una respuesta clínica y una supervivencia media que ha mejorado desde 3 o 4 meses hasta los 10 a 14 meses. Una combinación efectiva ha demostrado ser: 1) ciclofosfamida, 2) vincristina, 3) adria-

micina, 4) metotrexate, 5) metil CCNU, y 6) bleomicina. Se aconseja la radioterapia al lecho tumoral y al mediastino 1 a 2 meses después del comienzo de la quimioterapia y la radiación profiláctica al SNC. La supervivencia a los cinco años no pasa del 0,5% por lo cual no se incluye en el resumen de supervivencia.

C. Adenocarcinoma. La cirugía es el tratamiento de elección para enfermedad localizada, la radioterapia para enfermedad regional, y la quimioterapia está reservada para la enfermedad diseminada, aunque el adenocarcinoma incluyendo el carcinoma broncoalveolar es usualmente resistente a la quimioterapia. La inmunoterapia tampoco tiene un papel establecido en esta entidad.

D. Carcinoma de células grandes. Morfológicamente éste es el tipo menos definido de cáncer pulmonar al predominar las células grandes anaplásicas, elementos de carcinoma epidermoide mal diferenciado y adenocarcinoma. La quimioterapia se reserva para la enfermedad diseminada. Las metástasis cerebrales responden poco a la quimioterapia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Higgins, G.A., Skiels, T.W. and Keehn R.J.: Solitary pulmonary nodule. 10 year follow-up of U.S. Armed Forces cooperative study. Arch. Surg. 110: 570, 1975.
- 2.— The American Joint Committee for cancer staging and end results reporting. Clinical staging system for carcinoma of the lung. Cancer 24: 87, 1974.
- 3.— Ramsdell, J.W. et al.: Multiorgan scans for staging lung cancer. J. Thorac. Cardiovascular Surg. 73: 653, 1977.
- 4.— Sagel, S.S. et al.: Percutaneous transthoracic aspiration needle biopsy. Ann. Thorac. Surg. 26: 399, 1978.

- 5.— Mulder, G.A.: Diagnostic procedures in lung cancer. Symposium on lung cancer. *Chest* 71: 629, 1977.
- 6.— George, F.W.: Current status and recent advances in the radiotherapy of lung cancer. *Chest* 71: 635, 1977.
- 7.— James, E.C. and Ellwood, R.A.: Mediastinoscopy and mediastinal roentgenography. *Ann. Thorac, Surg.* 18: 531, 1974.
- 8.— Restrepo, J.: Tumores de pulmón. Cap. XI, p. 273. *Fundamentos de Medicina, Neumología*, 2da. edición. Medellín, Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB. 1979.
- 9.— Fraser, R.G. and Paré, J.A. Peter: Malignant neoplasms of the lung. Vol. II, ch. 8, p. 1002. *Diagnosis of diseases of the chest*. 2nd, Edition. Philadelphia, Saunders, 1978.
- 10.— Tisi, G.M.: Staging of primary lung cancer. *Weekly update: Pulmonary medicine*. New Jersey, Biomedica, 1978.
- 11.— Selawry, O.S.: Medical management of lung cancer. Vol. II, Ch. 129, p. 1417. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York, Mc.Graw Hill, 1980.