

Utilidad de la fibrobroncoscopia en el cáncer de esófago

Leonardo Reyes Ortiz, MD*
Plutarco García-Herreros, MD*
Pilar Rivas Pinedo, MD*
Héctor Posso, MD*
Rafael Lucas Sandoval, MD*

RESUMEN

Objetivo: Determinar la utilidad de los estudios fibrobronoscópicos realizados en pacientes con cáncer de esófago (CE), como confirmación de posible compromiso tráqueo-bronquial.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, en 226 pacientes con CE, en el INC entre 1991-1996, excluyendo los pacientes previamente radiotratarados, con cirugía previa esofágica y con cáncer primario diferente al esofágico. Se analizaron los síntomas gastrointestinales, pulmonares y/o generales, antecedentes de fumador, localización del cáncer primario esofágico, tipo histológico del tumor, hallazgos radiológicos (Rx), hallazgos fibrobronoscópicos macroscópicos (FBC) y los resultados de las técnicas de biopsias endobronquial o endotraqueal, lavado bronquial o broncoalveolar y/o cepillado bronquial.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 158 pacientes, 110 hombres y 48 mujeres, entre 32 y 83 años, con sintomatología promedio de 5.2 meses, siendo los más significativos tos, disfonía y expectoración. En cuanto a la ubicación del primario y la posibilidad de compromiso traqueobronquial se estableció que tenía significación estadística únicamente para los tumores del tercio superior incluyendo región cervical (OR=6.45) y el tipo histológico escamocelular (OR=6.41). En relación con la apariencia radiológica, que podría dar una orientación diagnóstica del compromiso, se encontró alguna relación con los nódulos parenquimatosos (OR=5.12) e infiltrados intersticiales (OR=4.48). Los hallazgos FBC más frecuentes fueron: apariencia normal, seguidos por hallazgos macroscópicos de fístula (OR=25.09), infiltrado endobronquial (OR=4.48), masa intrínseca (OR=10.54), parálisis de cuerdas vocales (OR=5.46). Las regiones más afectadas fueron tráquea, grandes bronquios y cuerdas vocales. Fueron positivos histopatológicamente sólo 17 pacientes (10.7%). Al analizar la utilidad de la FBC para diagnosticar compromiso traqueobronquial por CE se encontró una sensibilidad: 100%, especificidad: 34.8%, valor predictivo positivo: 15.6% y valor predictivo negativo: 100%.

Conclusiones: La FBC es un método muy sensible para detectar compromiso traqueobronquial infiltrativo por CE. La sintomatología, las alteraciones radiológicas y la ubicación del CE, tienen relación pero tienen menor sensibilidad.

Palabras claves: Esófago, cáncer, fibrobroncoscopia, biopsia, citología.

Reyes OL, García HP, Rivas PP, Posso H, Sandoval RL. Utilidad de la fibrobroncoscopia en el cáncer de esófago. Rev Colomb Neumol 1998; 10: 16-21.

SUMMARY

Objective: To establish the utility of the fiberoptic bronchoscopy (FOB) studies performed in patients with esophageal cancer (EC), and confirm the possibility of tracheo-bronchial compromise.

Patients and methods: We carry out a descriptive study in 226 patients with esophageal cancer during 1991 to 1996 in the Instituto Nacional de Cancerología of Colombia (I.N.C.). We excluded the patients with previous treatments: radiotherapy or surgery, and others primary cancers with metastases on the esophagus. We analyzed gastric, intestinal and general symptoms, smoking habits, primary cancer location, histologic types, radiologic findings, FOB findings, micro and macroscopes, and results of the samples: transbronchial, endobronchial biopsies, bronchioalveolar lavage and brush.

Results: We included 158 patients, 110 male and 48 female, with age between 32 and 83 years, symptoms duration average of 5.2 months. The most significant were cough, dysphonia and sputum. The location of EC was statistically significant only in the upper third (O.R: 6.45). squamous type (O.R: 6.41). The significant radiologic findings were: Parenchymal nodules (O.R: 5.12) and interstitial infiltrates (O.R: 4.40). The significant FOB findings were: fistula (OR: 25.09), endobronchial infiltration (O.R: 4.48), endobronchial mass (O.R: 10.54) and vocal cords palsy (O.R: 5.46). The zones with more compromise were trachea, principal bronchi and vocal cords. Only 17 patients were positives in the samples; comparing the histopathologic findings (biopsies) as the gold standard with FOB findings the sensitivity was 100%, specificity 35%, positive predictive value 15.6% and negative predictive value 100%.

Conclusions: The FOB is a very sensible method to detect tracheobronchial compromise in patients with EC.

* Servicio de Neumología. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Correspondencia: Dr. Leonardo Reyes Ortiz. Unidad de Neumología, Instituto Nacional de Cancerología. Calle 1 N° 9-85 Santa Fe de Bogotá, D.C.

The symptoms, radiographic alterations and EC location are also related, but they are lesser sensible than FOB.

Key words: *Esophagus, cancer, fiberoptic bronchoscopy, biopsies, cytology.*

Reyes OL, García HP, Rivas PP, Posso H, Sandoval RL. The utility of the fiberoptic bronchoscopy in the esophageal cancer. *Rev Colomb Neumol* 1998; 10: 16-21.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago (CE) tiene una incidencia de un 2-4 por 100.000 habitantes a nivel mundial y continúa siendo una enfermedad letal, con una sobrevivencia promedio a 5 años menor del 5%, y una tasa de supervivencia entre 6 y 12 meses¹. En Colombia, representa apro-ximadamente el 2% de los casos nuevos de cáncer.

Dependiendo del tipo histológico y la localización del tumor primario de esófago, el compromiso tráqueo-bronquio-pulmonar varía, pero en forma global dicho compromiso esta cercano al 15%, aumentando así la morbi-mortalidad a los pacientes^{1,2}. Estudios realizados han demostrado que la sintomatología del paciente, o los estudios radiológicos, nos pueden orientar hacia el diagnóstico de compromiso pulmonar^{1,2,3}. El mejor método diagnóstico de dicho compromiso es indudablemente la fibrobroncoscopia (FBC), con sus procedimientos diagnósticos complementarios como la biopsia endobronquial (Bx), el lavado bronquial (Lb) o bronquioalveolar (Lba), y el cepillado bronquial (Cep), asociado siempre a los métodos diagnósticos de imágenes, como Rx de tórax (Rx) y/o tomografía axial computarizada (TAC)^{4,5,6}.

La literatura médica que avale la utilidad diagnóstica de realizar FBC en todos los pacientes con CE es escasa, aún cuando ha sido de rutina realizarla como estudio de extensión del tumor. En 1991 se inició en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC), un estudio en el cual se programó practicar dicho procedimiento en la mayoría de los pacientes con CE, fueran sintomáticos respiratorios o no, y de esta forma evaluar la utilidad de dicho procedimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo-descriptivo con recolección de información entre 1991-1996 de pacientes diagnosticados con CE del INC a quie-

nes de les practicó FBC de la siguiente forma: previa instilación tópica de xylocaína aerosol, en posición semisentada y utilizando un equipo fibrobroncoscópico flexible, se procedió a revisar completamente cuerdas vocales, tráquea, carina principal y árbol bronquial derecho e izquierdo hasta la división de bronquios subsegmentarios; practicando procedimientos diagnósticos endobronquiales.

De los 667 pacientes diagnosticados con CE durante este período, se estudiaron 226 pacientes (34%), a quienes se les pudo hacer seguimiento. Fueron excluidos del estudio 34 pacientes a los cuales se les había practicado radioterapia externa previa; 5 pacientes por cirugía previa esofágica y 29 pacientes quienes tenían otro cáncer primario con metástasis a esófago.

Las variables analizadas en este estudio fueron: edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad dado por los síntomas gastrointestinales, pulmonares y/o generales, como disfagia, dolor (odinofagia, dolor retroesternal al paso de los alimentos, pirosis y/o epigastralgia), disfonía, tos con o sin expectoración (hemoptóica, mucopurulenta, mucosa), disnea, pérdida de peso (valorada subjetivamente por datos del paciente), astenia y adinamia y antecedentes de fumador. Así como los reportes escritos de las FBC con el tipo de muestras obtenidas y el reporte histopatológico, e imágenes radio-diagnósticas (Rx de tórax y TAC de tórax), además del tiempo de sobrevivencia posterior a este procedimiento.

Se hizo un análisis de la información por medio de una encuesta, en el programa EPI INFO CDC 6.04, en el que se determinó un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo; se determinó la relación causal "Odds Ratio (OR)" y límites de confianza (%95). Además se determinó la sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), utilizando como prueba de oro la histopatología (Bx) y/o citología del lavado bronquial o cepillado bronquial, en serie y en paralelo; para la concordancia de las técnicas se utilizó el test de Kappa.

RESULTADOS

Entre el período comprendido de 1991-1996 se analizaron 158 FBC de igual número de pacientes,

con CE previamente diagnosticado; 110 pacientes fueron hombres (69.6%) y 48 mujeres (30.4%), con edades que oscilaron entre 32 y 83 años (X=65).

Los síntomas se presentaron entre 1 y 26 meses antes del diagnóstico, con un promedio de 5.2 meses (X=5.2) siendo los más frecuentes, disfagia (95.6%), pérdida de peso (60.8%), dolor (53.8%) y adinamia (6.4%). Los síntomas de carácter respiratorio: tos (17.1%), expectoración (13.9%), siendo más frecuente de tipo mucopurulenta (5.7%) que mucosa (4.4%) y hemoptoica (3.8%). Disfonía (8.9%) y disnea (8.2%). Como antecedentes es de destacar que 83 pacientes fueron fumadores intensos de más de 20 paquetes-año (52.5%).

La localización del CE se observó así: 51 en tercio medio (32.3%), 45 en tercio inferior (28.5%), 36 en unión cardioesofágica (22.8%), 17 en tercio superior incluyendo región cervical (10.8%) y asociados (tercio medio-superior, tercio medio-inferior) 9 pacientes (5.8%) (Tabla Nº 1).

LOCALIZACIÓN DEL CARCINOMA ESOFÁGICO	No. CASOS	%
Tercio medio	51	32.3
Tercio inferior	45	28.5
Unión cardioesofágica	36	22.8
Tercio superior	17	10.8
Tercio medio y superior	5	3.2
Tercio medio e inferior	4	2.5

Tabla Nº 1. Localización del CE.

En cuanto a la clasificación histológica de los mismos, 91 pacientes presentaron carcinoma escamocelular (57.6%), seguido por adenocarcinoma con 64 pacientes (40.5%) y sólo 3 pacientes (1.9%) carcinoma indiferenciado.

Al relacionar de la clasificación histológica con la ubicación del CE, se halló que al tercio superior y medio correspondía mayoritariamente el carcinoma escamocelular (66 pacientes), mientras que el adenocarcinoma dominaba el tercio inferior y unión cardioesofágica (58 pacientes).

La apariencia radiográfica más frecuente fue normal en 102 pacientes (64.6%), seguido por signos radiográficos de neumopatía crónica en 18 pacientes (11.4%), infiltrados intersticiales en 18 pacientes (11.4%), nódulos parenquimatosos pulmonares 12 pacientes (7.6%), y masas mediastinales en 12

pacientes (7.6%) (Tabla Nº 2). Las alteraciones radiológicas fueron bilaterales en 26 pacientes (16.5%) y mediastinales en 9 pacientes (5.7%), con compromiso en hemitórax derecho en 13 pacientes (8.2%), en hemitórax izquierdo 9 pacientes (5.7%), y costal sólo en un paciente (0.6%), al igual que compromiso pleural.

APARIENCIA RADIOGRÁFICA	No. CASOS	%
Normal	102	64.4
Neumopatía crónica	16	10.1
Infiltrado intersticial	13	8.2
Masa mediastinal	7	4.4
Nódulos parenquimatosos	7	4.4
Otros*	13	11.52

* Alteraciones mixtas, atelectasia, derrame pleural, nódulo costal.

Tabla Nº 2. Apariencia radiográfica.

De las FBC realizadas, 49 fueron normales (31%), 20 pacientes demostraron alteración única en tráquea (12.7%) y en combinación con carina principal y bronquios fuente en 36 pacientes (19%). Alteración en bronquios principales o en segmentarios en 53 pacientes (32%). Dicha alteración bronquial fue bilateral en 33 pacientes (Tabla Nº 3).

LOCALIZACIÓN ALTERACIONES EN LA FBC	No. CASOS	%
Normal	49	31
Tráquea	20	12.7
Bronquio fuente bilateral	17	10.8
Bronquio fuente izquierdo	16	10.1
Tráquea + bronquio fuente bilateral	11	7
Tráquea + parálisis cuerda vocal	7	4.5
Tráquea + carina + bronquio		
Fuente bilateral	5	3.2
Tráquea + bronquio fuente izquierdo	5	3.2
Otros*	14	8.8

* Alteraciones mixtas y alteraciones en bronquios subsegmentarios.

Tabla Nº 3. Localización de alteraciones en la FBC.

Las características macroscópicas más importantes encontradas en la FBC fueron: endobronquitis en 45 pacientes como hallazgo único y 20 pacientes más en asociación con otras alteraciones. Mostraron parálisis de cuerda vocal 14 pacientes (9.8%), de los cuáles 12 tuvieron parálisis de cuerda vocal izquierda. Treinta pacientes con apariencia de compresión extrínseca, 8 pacientes con evidencia de masa intrínseca, 10 pacientes con infiltrados de apariencia neoplásica, 9 con evidencia

de fístula tráqueo, o broncoesofágica y 7 con antracosis bronquial (Tabla Nº 4).

ALTERACIONES FIBROBRONCOSCÓPICAS MACROSCÓPICAS	No. CASOS	%
Normal	49	31
Endobronquitis	45	28.5
Compresión extrínseca	16	10.1
Comp. extrínseca + endobronquitis	6	3.8
Infiltrado de apariencia neoplásica	4	2.5
Antracosis bronquial	4	2.5
Infiltrado + endobronquitis	3	1.9
Antracosis + endobronquitis	3	1.9
Comp. extrínseca + endobronquitis + parálisis cuerda vocal izquierda	3	1.9
Fístula + endobronquitis	2	1.3
Fístula + infiltrado	2	1.3
Masa intrínseca	2	1.3
Masa intrínseca + fístula	2	1.3
Fístula + parálisis cuerda vocal izquierda	1	0.6
Otras alteraciones*	16	10.1

Tabla Nº 4. Alteraciones fibrobroncoscópicas macroscópicas.

Se tomaron 81 muestras por biopsias endotraqueales o endobronquiales, 84 muestras por lavado bronquial, 43 muestras por lavado broncoalveolar, 17 muestras por cepillado bronquial y en 16 pacientes, no se tomó ningún tipo de muestras debido a que la apariencia FBC fue totalmente normal. De la totalidad de estas muestras a nivel histopatológico se informaron 5 PAP I (de Lb y/o Lba), 114 PAP II (de Lb y/o Lba), 4 PAP III (de Lb y/o Lba), 3 PAP III (de Cep), 1 PAP IV (de Lb), 2 PAP V (de Lb), 14 negativos para tumor de CEP y finalmente 75 negativos para tumor de Bx. Se encontró positividad para compromiso neoplásico en 17 pacientes (10.76%), 11 de los cuales fueron diagnosticados por Bx, 8 Lb y/o Lba y 4 Cep sólo o en combinación.

La relación de la positividad del carcinoma (por Bx, Lb/Lba, Cep) con las anormalidades halladas en la FBC se observa en la Tabla Nº 5.

La Tabla Nº 6, relaciona el sitio de aparición del cáncer primario esofágico con los hallazgos de alteraciones macroscópicas en la FBC y la positividad histopatológica dada por los resultados de Bx y/o Lb/Lba y/o Cep.

HALLAZGOS FIBROBRONCOSCÓPICOS	No. CASOS	POSITIVIDAD* HISTOPATOLÓGICA
Endobronquitis	65	4
Compresión extrínseca	30	6
Infiltrado de apariencia neoplásica	17	5
Parálisis de cuerdas vocales	15	5
Fístula	9	6
Masa intrínseca	8	4
Normal	49	0

* Positividad histopatológica dada por resultados de Bx y/o Lb/Lba y/o Cep

Tabla Nº 5. Positividad vs hallazgos FBC.

UBICACIÓN	No. CASOS	HALLAZGOS FBC	POSITIVIDAD HISTOPATOLÓGICA
Superior*	17	15	6
Medio	51	37	6
Inferior	45	27	2
Cardioesofágico	36	21	1
Mixtas **	9	9	2

* Tercio superior que incluye región cervical.

** Tercio medio-superior y/o medio-inferior

Tabla Nº 6. Localización CE vs positividad histológica.

La comparación de los resultados de la FBC con los hallazgos radiológicos muestra una correlación muy baja ($Kappa = 0.076$). Así mismo la Tabla Nº 7 muestra la comparación de los hallazgos FBC y Rx con respecto a los resultados histopatológicos (Bx).

	FBC-BX	RX-BX
SENSIBILIDAD	100%	47.1%
ESPECIFICIDAD	34.8%	66%
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	15.6%	14.3%
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	100%	91.2%

Tabla Nº 7. Comparación FBC-BX RX-BX

Sólo se presentaron 6 complicaciones menores (3.8%) de la FBC como hemorragia o disnea. No se presentó ningún deceso durante la prueba, o en las siguientes 24 horas, como tampoco hubo ningún neumotórax. Se practicó TAC de tórax en 63 pacientes antes de la FBC, en 9 de los cuales se confirmó radiológicamente el compromiso traqueobronquial.

De los 158 pacientes, 115 fallecieron en los siguientes doce meses, 9 permanecen vivos hasta la fecha y de 34 pacientes nunca obtuvimos datos fidedignos de sobrevida por no volver a consultar al INC.

DISCUSIÓN

La única posibilidad de aumentar el porcentaje de curación en el CE es proceder a la resección quirúrgica total del tumor y utilizar tratamientos oncológicos asociados. Es necesario llevar a cabo un estudio de extensión que demuestre que no hay compromiso del tumor ni a ganglios linfáticos regionales ni a órganos vecinos, antes de proceder a un protocolo de cirugía y/o radioterapia definido. Dentro de las pruebas utilizadas en el estudio de extensión, se encuentra el TAC de tórax, ecografía intraesofágica y el estudio FBC.

En este estudio, se observó que la totalidad de los pacientes eran adultos, en su mayoría mayores de 60 años; los síntomas de dicha patología tenían un promedio de 5 meses de evolución. El promedio de supervivencia en estos pacientes fue menor a 12 meses luego del diagnóstico. Al hacer el estudio de los síntomas gastrointestinales, respiratorios y/o generales se encontraron estadísticamente asociados con compromiso traqueobronquial, tos, disfonía y expectoración; la disfagia se consideró como una característica propia del CE. El antecedente de tabaquismo no apareció como significativo.

Aún cuando la distribución del CE en los diferentes segmentos (Tabla N° 1) pudiera ser similar, fue a nivel de tercio superior y medio donde se estableció más comúnmente una confirmación dada por la biopsia (Tabla N° 6). Así mismo, histológicamente el tipo escamocelular (OR=6.41) prevaleciendo sobre el adenocarcinoma (OR=2.09) coincide con los estudios realizados por Benchimol² Choi¹ y Alkorti³ que demostraron un compromiso importante del árbol traqueobronquial (entre 15-25%) dependiendo de la localización del tumor y de la histopatología.

En cuanto a la apariencia radiológica que podría dar una orientación al diagnóstico de compromiso traqueobronquial, se observa que los nódulos parenquimatosos (OR=5.12) y los infiltrados intersticiales (OR=4.48) tuvieron una correlación con el compromiso traqueobronquial. El TAC de tórax puede llegar a ser una ayuda diagnóstica valiosa que corrobore o confirme los hallazgos de la FBC.

No fue posible realizar FBC a todos los pacientes, logrando un 34% del total de los pacientes. Aun-

que el porcentaje de positividad en este estudio fue bajo (10.76%) la tasa de mortalidad global fue muy alta, en comparación con los reportes anteriormente descritos; esto pudo ser debido a que la población del estudio fue menor, no se tomaron muestras endobronquiales en todos los pacientes o la toma de Bx pudo haber sido insuficiente. Además en aquellos pacientes con compresión extrínseca, el no haber realizado la punción transparietal (transtraqueal o transbronquial). El elevado número de observaciones macroscópicas de endobronquitis, sin reportes de Bx positivas debido a que esta alteración no necesariamente está relacionada con la neoplasia sino a inflamación bronquial crónica común en muchos de estos pacientes por contacto crónico con cigarrillo.

En relación con la apariencia macroscópica (Tabla N° 4), la presencia de fístula (OR=25.09) infiltrado de apariencia neoplásica (OR=4.48), parálisis de cuerdas vocales (OR=5.46) fueron significativos.

Finalmente, si se va a evaluar la utilidad de la técnica FBC para determinar el compromiso traqueobronquial, el procedimiento es altamente sensible, poco específico y con un alto valor predictivo negativo. Esta técnica es pobremente comparable con los estudios radiológicos (teniendo estos mismos una sensibilidad y especificidad baja) y en ningún momento una reemplaza a la otra. (Tabla N° 7). Sin embargo, partiendo de la positividad de la histopatología, la sintomatología más característica (tos, disfonía, expectoración) (S=100%, E=28.6%, VPP=33.3%, VPN=100%) con imágenes radiológicas sugestivas (S: 100%, E: 29.2%, VPP: 19%, VPN: 100%) y la ubicación del primario en tercio superior; podría facilitar y dar una orientación para hacer una selección de aquellos pacientes que serían candidatos para hacer estudios de extensión y determinar el compromiso tumoral.

CONCLUSIONES

Al evaluar la técnica FBC en los pacientes con CE del INC se estableció que esta técnica sigue siendo muy útil en pacientes con características específicas como serían: CE escamocelular de tercio superior, presencia de síntomas respiratorios de tos, disfonía y expectoración, imágenes radiológicas su-

gestivas especialmente de nódulos parenquimatosos y/o Intersticiales. En cuanto a los hallazgos FBC macroscópicos más sugestivos de compromiso traqueobronquial se encuentran: fístula, infiltrado de aspecto neoplásico, masa intrínseca y parálisis de cuerdas vocales. Es importante continuar el estudio, para aumentar el número de pacientes, teniendo un mayor apoyo radiodiagnóstico, paraclínico y seguimiento de la evolución de la enfermedad hasta el deceso del paciente.

Igualmente, observar alteraciones evidentes macroscópicas endotraqueales y/o endobronquiales, buscar un mayor apoyo de técnicas FBC como serían las punciones transtraqueal y transbronquial. Así mismo, tomar el mayor número de muestras posibles tanto de Lb/Lba, Cep y Bx para conformación del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Choi TK, Sui KF, Lam KH, Wong J. Bronchoscopy and carcinoma of the esophagus I-II. The Am J Surg 1994; 147: 757-62.
2. Benchimol D, Mouroux J, Limouse B, Bernard JL, Lemoigne F, Richelne H. What is the value of tracheobronchial fibroscopy in the assessment of esophageal cancer?. Ann Chir 1990; 44: 471-4.
3. Alkorti MK, Migliore M, Skinner DB. Esophageal carcinoma with airway invasion. Evolution and choices of therapy. Chest 1994; 106: 742-5.
4. Ahlgren-Macdonald- Gastrointestinal oncology. JB Lippincot Company 1995: 71-121.
5. Holland JF, et al. Cancer Medicine. 4th Ed. Williams and Wilkins 1997; 2: 1861-79.
6. Roth-Ruckdeschel. Toracic Oncology. WB Saunders. 1989: 367-78.
7. Shields Thomas M. General Toracic Surgery. Williams and Willians 1994: 1633-80.

INDICE DE ANUNCIADORES

LABORATORIO

PRODUCTOS

ABBOTT

Klaricid

A.H. ROBINS

Broncho-Vaxom

BOEHRINGER INGELHEIM

Atrovent
Combivent

BRISTOL - MYERS SQUIBB

Veracef

FARMA DE COLOMBIA

Bricanyl
Pulmicort

GLAXO WELLCOME

Flixonase
Flixotide
Serevent

HOECHST

Lantadin

LILLY

Antibiótico (Tratamiento)

MERCK MARION ROUSSEL

Denvar

MERCK SHARP & DOHME

Singulair

NOVARTIS

Servitamol

PFIZER

Sulperazón
Unasyn

SPECIA

Ebastel