

revista colombiana de neumología

ISSN - 0121 - 5426

VOLUMEN 10 • Nº 1 • ABRIL, 1998

EDITORIAL	3
ARTÍCULOS ORIGINALES	
• Validación del índice pronóstico específico de neumonía (índice de Fine) en neumonía adquirida en la comunidad en el Hospital Universitario del Valle (HUV), Cali - Colombia <i>Rosso SF, Perafán P.</i>	9
• Utilidad de la fibrobroncoscopia en el cáncer de esófago <i>Reyes OL, García HP, Rivas PP, Posso H, Sandoval RL.</i>	16
• Biopsia transbronquial. Asociación entre características morfológicas y diagnóstico histopatológico <i>Garrido VG, Hernández FJ, Ojeda LP, Baena PJ.</i>	22
REVISIÓN DE TEMA	
• Patogénesis de la apnea obstructiva del sueño <i>Chediak A, Ungo JR.</i>	28
TEMAS DE ACTUALIDAD	
• Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas <i>Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Trad: Dr. Eugenio Matijaseric.</i>	37
PRESENTACIÓN DE CASOS	
• Paragonimiasis pulmonar, cerebral y abdominal. Presentación de un caso y revisión de la enfermedad en Colombia <i>Buitrago RR, Mendivelson E, Medina MI, Durán NA, Lara JC, Gómez CT, Velandia F, Morón F.</i>	53
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	
• Estudios de cohortes. Generalidades <i>Mora EM.</i>	61
CLUB DE REVISTAS	
• Una comparación entre bupropion de liberación sostenida y placebo para dejar de fumar <i>65</i>	65
• Un ensayo clínico de filtros de vena cava inferior en la prevención de embolismo pulmonar en pacientes con trombosis venosa profunda proximal <i>67</i>	67
• Prevalencia y características clínicas del "síndrome de sobreposición": síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en una población con SAOS <i>69</i>	69
• Efectos de un agente inmunoestimulante sobre las exacerbaciones agudas y las hospitalizaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica <i>71</i>	71
INDICACIONES A LOS AUTORES	73
CARTAS AL EDITOR	74



órgano oficial de la sociedad colombiana
de neumología y cirugía de tórax

Revista Colombiana de Neumología

NUEVAS METAS, 1998 - 1999

El pasado mes de diciembre, la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax, elegida para el período 1997-1999, ratificó al actual grupo directivo de la Revista para el mismo período. Esta expresión de confianza es un incentivo para seguir trabajando y se constituye en un compromiso para lograr nuevas metas. El Director, los Editores y el Comité Editorial aceptamos esta responsabilidad y esperamos contar con el apoyo de todos los miembros de nuestra Sociedad para continuar nuestro crecimiento.

Durante los dos años anteriores alcanzamos logros significativos. El más importante de haber contado con material para publicar de calidad progresivamente mayor. Hemos sido estrictos en este aspecto pero reconociendo nuestras limitaciones locales hemos mantenido cierta flexibilidad. Se consiguió la regularidad en la aparición y se logró la uniformidad del formato acorde con los criterios internacionales. Estos aspectos nos abrieron las puertas para ser incluidos a mediados de 1997 en el **Index Medicus Latinoamericano** y su base de datos **LILACS**, así como en **SIBRA** la base de datos de la Región Andina gracias al apoyo de la oficina de Recursos Educativos de **FEPAFEM** a cargo del doctor Juan Gabriel Cendales. La credibilidad en la Revista mejoró, lo cual ha fortalecido la pauta publicitaria y le ha dado estabilidad financiera a la publicación.

Para los próximos dos años aspiramos solidificar y acrecentar los logros alcanzados. Si contamos con una buena revista, el paso más importante a dar es mejorar su divulgación y ampliar y diversificar al máximo sus lectores. Dentro de las actividades para conseguirlo se planea, en conjunto con la Junta Directiva Nacional de la Sociedad, tener una página en Internet, en la cual estaremos al alcance de una mayor población. En dicha página tendremos los índices de los volúmenes publicados hasta el momento. Algunos de los artículos aparecerán con su resumen, tanto en castellano como en inglés. Se considerará la posibilidad de que aparezca el último número publicado

de manera completa. Intensificaremos la distribución de la Revista entre estudiantes de pre y posgrado y en las Bibliotecas. Buscaremos mecanismos para fortalecer la distribución internacional.

Acorde con nuestro interés de mejorar, publicamos en el presente número los criterios uniformes para el envío de manuscritos a revistas médicas, establecidas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas y a los cuales nos acogemos. Mantendremos nuestras secciones habituales e iniciaremos la sección *Club de Revistas*, en la cual se seleccionarán artículos de interés neumológico, de reciente aparición, y que cumplan requisitos para ser considerados trascendentes para el desarrollo de la medicina respiratoria. Esta sección está abierta, como todas las demás, para quien quiera enviar una contribución. La Sección *Broncoscopia: Imagen y Discusión*, continúa siendo coordinada por los doctores Juvenal Baena y Carlos E. Awad, quienes recibirán material de cualquier persona que tenga un caso de interés, ilustrado endoscópicamente con fotografía o diapositiva de buena calidad, y que desee publicarlo.

Para mantener una sección ininterrumpida de *Neumología Pediátrica* estaremos reproduciendo, con autorización de sus editores, artículos de interés publicados en el Boletín Neumopediátrico, órgano de divulgación oficial de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica.

La Revista sigue siendo, como lo dijimos hace dos años, una empresa de todos, cuya misión fundamental es divulgar información actualizada de alta calidad en neumología en el país y ser instrumento de comunicación entre todos los miembros de la Sociedad Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax. **La solidez científica y metodológica de los artículos enviados, el cumplimiento de los requisitos manifiestos en las Indicaciones a los Autores y el uso de referencias de trabajos y publicaciones nacionales (incluyendo las de nuestra propia Revista)** son una necesidad en el camino de ser incluidos en el **Index Medicus Mundial**. El logro de esta meta será, sin duda, expresión de madurez de nuestra neumología.

CARLOS ARTURO TORRES DUQUE
Director

Reglas de predicción para neumonía adquirida en la comunidad

La neumonía adquirida en la comunidad es una de las patologías más frecuentes en nuestro medio y causa gran mortalidad, especialmente, en algunos grupos de edad como son los niños y los ancianos.

El desarrollo de índices pronósticos, los cuales están basados en la creación de un sistema numérico para determinar la severidad de los sujetos y posteriormente correlacionar con el desenlace, se ha popularizado mucho, existiendo algunos índices genéricos; se pueden usar en varias enfermedades como el caso del APACHE II usado en las unidades de cuidado intensivo y otros que son específicos para ciertas enfermedades como el caso del índice de Fine para neumonía¹⁻⁷.

Un elemento importante es conocer cuál es el desenlace analizado en el índice para poder determinar cuáles son las probabilidades de que ocurra dicho desenlace en presencia de un determinado puntaje en la escala. Para el índice que se está evaluando por los doctores Rosso y Perafán en Cali, cuyo artículo se publica en este número de Revista, el desenlace de interés es mortalidad⁸.

Teniendo en mente que el principal desenlace es mortalidad, decidí realizar una búsqueda de la literatura en los últimos 5 años encontrando 224 artículos en Medline que hacen referencia a neumonía adquirida en la comunidad y mortalidad, de los cuales 18 corresponden a reglas de predicción en esta patología, desarrolladas en diferentes lugares del mundo, pero en las que se puede observar que los factores pronósticos encontrados son similares en la gran mayoría de todas las reglas o índices de predicción.

Los índices de predicción que se han desarrollado en otro lugar del mundo pueden no predecir igual en otro lugar; por esta razón, los pasos realizados por los doctores Rosso y Perafán fueron adecuados en el sentido de tratar de comparar su grupo con la cohorte original del doctor Fine, quien desarrolló el índice. Se demuestra que no en todos los grupos se logra esta comparación especialmente por el conjunto tan diferente de sujetos que fueron usados por el doctor Fine (pacientes con enfermedad neoplásica) respecto a los autores del estudio en mención.

Considero en términos generales que la manera como se realizó el estudio fue adecuada y

que las limitaciones encontradas fueron claras, quedando en mi mente la necesidad de desarrollar una regla de predicción propia para nuestro medio y la imposibilidad de usar la del doctor Fine.

Quiero mencionar algunas dudas que se plantean al desarrollar una regla de predicción y a la manera como ésta debe ser usada; la acción a realizar una vez conocida la probable mortalidad de cada grupo en concordancia con la severidad, nos puede generar los siguientes planteamientos:

- Mayor vigilancia de los pacientes con altos grados de severidad.
- Consumo exagerado de recursos para de todas maneras terminar en el desenlace no deseado, lo que sugeriría, ante un mal pronóstico detenerse en el manejo.

En mi opinión estas dos opciones pueden ser válidas, pero de acuerdo con mi conocimiento, la acción del grupo médico nunca puede detenerse sobre la base de la información de un índice. Su uso es necesario para procurar una mayor vigilancia de los sujetos con índices de mayor severidad o de peor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fine MJ, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336(4): 243-250.
2. Fine MJ, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275(2): 134-141.
3. Josephson MA, et al. Performance measurement in pneumonia care: beyond report cards. *Mayo Clin Proc* 1998; 73(1): 5-9.
4. Gleason PP, et al. Medical outcomes and antimicrobial costs with use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1997; 278(1): 32-39.
5. Farr BM. Prognosis and decision in pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336(4): 288-289.
6. Woodhead M. Predicting death for pneumonia. *Thorax* 1996; 51(10): 970.
7. Ewig S, et al. Prognostic analysis and predictive rule for outcome of hospital-treated community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 1995; 8(3): 392-397.
8. Rosso SF, Perafán P. Validación del índice pronóstico específico de neumonía (Índice de Fine) en neumonía adquirida en la comunidad en el Hospital Universitario del Valle (HUV). Cali - Colombia. *Rev Colomb Neumol* 1998; 10: 9-15.

Dr. **DARÍO LONDOÑO TRUJILLO**, MD, MSc

Profesor Asociado,
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana

Utilidad de la fibrobroncoscopia en el cáncer esofágico

El carcinoma del esófago continúa siendo una enfermedad mortal a finales del siglo XX, a pesar de los grandes avances que se han producido en el campo quirúrgico, cuidado perioperatorio y tratamientos adyuvantes de radio y quimioterapia. La cirugía de resección en estadios tempranos de la enfermedad, cuando el tumor todavía se encuentra confinado a la pared del esófago, continúa siendo la única alternativa capaz de ofrecer sobrevida a largo plazo y la mayor parte de procedimientos quirúrgicos practicados en estos pacientes son de carácter paliativo. No obstante, existen algunos indicios alentadores de que ciertas formas combinadas de quimioterapia neoadyuvante pueden tener un efecto benéfico en algunos pacientes con tumores, particularmente de tipo escamocelular, que se encuentran localmente avanzados o comprometen los ganglios linfáticos regionales, al disminuir el tamaño del tumor, aumentar su resecabilidad y posiblemente mejorar la sobrevida a largo plazo.

La invasión y el compromiso de las vías aéreas, con o sin fístula traqueoesofágica, constituye un hallazgo ominoso que excluye cualquier posibilidad de cirugía curativa y otros tratamientos como la radioterapia. A pesar de los diferentes recursos tecnológicos con que se puede contar en la actualidad, tales como la TAC, la resonancia magnética y la ultrasonografía endoscópica, la estadificación adecuada del carcinoma del esófago, especialmente en lo relacionado con su extensión locoregional, continúa ofreciendo limitaciones al radiólogo, al clínico y al cirujano y dificulta en muchas ocasiones la selección de los candidatos para cirugía curativa.

En este número de la Revista Colombiana de Neumología, el doctor Reyes y colaboradores evalúan la utilidad de la broncofibroscopia para detectar compromiso de la vía aérea en los pacientes con carcinoma del esófago y proponen su empleo

de rutina en aquellos con tumores del esófago proximal y medio¹. Establecen también la pobre correlación que existe entre las imágenes observadas en la radiografía del tórax y el hallazgo de compromiso de la vía aérea encontrado en la broncofibroscopia. Otros estudios con mejor resolución espacial como la TAC, la resonancia magnética y la endosonografía, también han mostrado bajas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del compromiso de la vía aérea. Por estas razones, hoy día existe el consenso universal de que la broncofibroscopia constituye el estándar de oro para la evaluación del compromiso de las vías aéreas superiores en los tumores de los tercios proximal y medio del esófago y forma parte obligatoria de la evaluación de los pacientes con tumores en estas localizaciones que son candidatos potenciales para cirugía y radioterapia. También está indicada en cualquier paciente con síntomas respiratorios tales como tos, signos de aspiración, asfixia nocturna y disfonía, aunque esta última generalmente es debida a parálisis del recurrente y no a invasión directa de las vías aéreas. El hallazgo de una citología positiva en lavados bronquiales o broncoalveolares debe interpretarse con cautela, particularmente en presencia de obstrucción esofágica y puede ser debido a exfoliación y aspiración subsecuente de células malignas y no necesariamente implica la presencia de compromiso tumoral del árbol respiratorio.

BIBLIOGRAFÍA

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

JUAN CAMILO RAMÍREZ, MD, FRCSC.
Departamento de Cirugía, Sección de Cirugía Torácica,
Fundación Cardioinfantil,
Fundación Neumológica Colombiana

Estímulos para publicar en la Revista Colombiana de Neumología

EL PREMIO JORGE RESTREPO MOLINA

Hace aproximadamente un año, con el apoyo de **GLAXO WELLCOME** y de **BOEHRINGER INGELHEIM**, establecimos el premio Jorge Restre-

po Molina como estímulo a la publicación en la Revista Colombiana de Neumología. Se definieron dos modalidades:

1. **Premio Jorge Restrepo Molina al *mejor artículo original*** publicado cada año. Premio

patrocinado por **GLAXO WELLCOME** y consistente en la asistencia de uno de los autores a la Conferencia Internacional de la American Thoracic Society.

2. **Premio Jorge Restrepo Molina a la mejor revisión de tema o actualización** publicada cada año. Premio patrocinado por **BOEHRINGER INGELHEIM** y consistente en la asistencia de uno de los autores al Congreso Anual de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS).

Al respecto de estos premios queremos informar que se designó un jurado conformado por los doctores Darío Londoño, Álvaro Ruíz, Alejandro Londoño, Juan Camilo Ramírez y Darío Maldonado. Este jurado seleccionó el trabajo *Comparación entre el valor diagnóstico de la citología de la impresión y el estudio histológico de las biopsias toma-*

das a través del broncofibroscopio en sospecha de cáncer, como el mejor artículo original publicado en 1996. Queremos expresar una sincera felicitación a los doctores Mauricio Bernal, Juvenal Baena, Paulina Ojeda y Carlos Elí Martínez autores de esta valiosa investigación. El grupo escogió al doctor Baena para recibir el premio, de tal forma que con el patrocinio de **GLAXO WELLCOME** asistirá a la próxima Conferencia Internacional de la ATS en Chicago.

Próximamente comunicaremos los ganadores del mejor artículo original y de la mejor revisión de tema o actualización publicados en 1997. Esperamos seguir ofreciendo estos estímulos. Sin embargo, el fortalecimiento de la calidad de nuestra Revista y su cada vez más amplia divulgación serán el principal incentivo para publicar en ella.

CARLOS ARTURO TORRES DUQUE
Director

Apnea obstructiva del sueño

¿CUÁL ES SU CAUSA?

Los investigadores han sospechado que la faringe es el lugar de obstrucción de la vía aérea superior (VAS) en la apnea obstructiva del sueño (AOS) y este hallazgo es apoyado por el hecho de que la traqueostomía puede mejorar los síntomas en pacientes que sufren este desorden.

Aunque los esfuerzos en el campo de la investigación han arrojado cierta claridad sobre factores que parecen influir en la patogénesis de la apnea obstructiva de sueño (factores posturales, gravitacionales y vasculares; fuerzas de adherencia de superficie, influencias de algunas citocinas, etc), los conocimientos son apenas fragmentarios; hasta la fecha sin embargo, la evidencia disponible indica que en pacientes con AOS, el sitio de obstrucción de la VAS es la farínge y que tal obstrucción durante el sueño es el resultado de un desequilibrio entre las fuerzas dilatadoras faríngeas y aquellas que promueven el cierre de la misma, fenómeno que subyace en alteraciones anatómicas y estructurales de la vía aérea superior, con participación del control neuromuscular^{1,2}.

La observación clínica respecto a que la obesidad es el factor dominante en la aparición de la AOS en hombres y mujeres, sugiere que sean factores anatómicos los responsables del cierre de la VAS, hecho que además guarda relación con los

aumentos de peso corporal y el empeoramiento en la frecuencia de apneas o hipoapneas, circunstancia en parte mediada por el aumento de la presión del tejido circundante (Pti)^{3,4}.

Pareciera evidente que mecanismos de orden neurológico estuvieran implicados en la patogénesis de la AOS como desorden íntimamente ligado al sueño, pero si los pacientes con AOS presentan una depresión de la actividad neuromuscular de la VAS durante el sueño, mayor a lo normal, se desconoce hasta el momento.

En el presente número de la Revista, los doctores Chediak y Ungo, del Hospital Mount Sinai de Miami⁵, muestran en forma panorámica y muy actualizada, los principales conceptos que hasta el momento se están manejando respecto a la patogénesis de tan importante entidad, enfatizando en el colapso de la faringe, mediada a su turno por alteraciones anatómicas con participación de factores de control neuromuscular, como responsables del problema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chaban R, Cole P, Hoffstein V. Site of upper airway obstruction in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1988; 98: 641-647.
2. Sullivan CE, Issa FG. Pathophysiological mechanisms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1980; 3: 235-246.
3. Browman CP, Sampson MG, Yolles SF, Gujavarty KS,

- Weiler j, Walsleben JA, et al. Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest* 1984; 85: 435-438.
4. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 2: 462-466.
5. Chediak A, Ungo JR. Patogénesis de la apnea obstructiva del sueño. *Rev Colomb Neumol* 1998; 10: 28-36.

Dr. **JOSÉ G BUSTILLO P.**
Editor, Revista Colombiana de Neumología

Utilidad de la biopsia transbronquial

¿SÓLO DEPENDIENTE DE LA TÉCNICA?

El rendimiento diagnóstico de la biopsia transbronquial ha sido frecuentemente debatido. Uno de los estudios más grandes acerca del diagnóstico histopatológico de la enfermedad pulmonar infiltrativa difusa del pulmón menciona que, comparada con la biopsia pulmonar a cielo abierto, la biopsia transbronquial es comúnmente inefectiva^{1,2}. No obstante, el rendimiento varía significativamente según la enfermedad considerada. En sarcoidosis la positividad diagnóstica ha sido informada hasta en el 97% de los casos³. Por el contrario, algunos autores consideran que es absolutamente inespecífica y, por tanto, inefectiva para el diagnóstico de la fibrosis intersticial difusa idiopática⁴.

Hoy en día se considera que la biopsia transbronquial es útil para enfermedades parenquimatosas difusas que afectan fundamentalmente la zona peribroncovascular como sarcoidosis, silicosis, diseminación linfagítica de las neoplasias, neumonitis de hipersensibilidad, linfangioleiomiomatosis, neumonía eosinofílica y tuberculosis^{5,6,7,8,9}. Menos útil resulta para lesiones focales, especialmente si son periféricas y pequeñas, como el nódulo pulmonar solitario, caso en el cual es siempre aconsejable la ayuda imagenológica. Recientemente se ha promovido como un método valioso para el diagnóstico de la enfermedad parenquimatosas difusas en el huésped inmunocomprometido como procedimiento complementario al lavado broncoalveolar, especialmente en casos de patología infecciosa^{9,10,11} y para el diagnóstico y la detección precoz de complicaciones del trasplante pulmonar¹².

A diferencia del rendimiento de la biopsia transbronquial según el diagnóstico final del paciente, pocos estudios de magnitud han evaluado el rendimiento según las características de la muestra obtenida^{13,14}. Uno de estos estudios, aunque concluye que entre más grande la biopsia (más de 20 alvéolos) mayor la posibilidad de diagnóstico, finaliza mencionando que su grupo de pacientes fue

pequeño¹⁴. Es para el caso de la sarcoidosis, que más se ha evaluado este aspecto^{15,16}.

En el presente número de la Revista, Garrido y colaboradores presentan un extenso estudio en el cual evalúan el rendimiento diagnóstico de la biopsia transbronquial según las características morfológicas de la muestra obtenida¹⁷. Aunque es realizado en una cohorte retrospectiva, uno de los autores, de manera ciega al diagnóstico previo, revisa las biopsias. Se establecieron grupos de acuerdo con el número de fragmentos obtenidos, el número de alvéolos contenidos y la presencia de colapso alveolar, de pared bronquial y de cartílago. Tras la evaluación de 613 biopsias, de las cuales fueron diagnósticas 347 (56.6%), concluyeron que el rendimiento diagnóstico de la biopsia transbronquial es mayor cuando se toman más de tres fragmentos, cuando las muestras contienen más de 60 alvéolos, cuando no contienen cartílago y cuando no existe colapso. Este estudio es una invitación a cumplir con estos requisitos al obtener y procesar las biopsias transbronquiales. La magnitud del estudio lo convierte en una referencia obligada para quien se refiera al tema. De hecho, esta investigación fue premiada en el pasado Congreso Colombiano de Neumología y Cirugía del Tórax como mejor trabajo realizado por médicos en entrenamiento.

Sin embargo, la presentación de los resultados de manera global podría dar a entender que el factor preponderante para obtener diagnóstico con la biopsia transbronquial es el aspecto técnico. Aunque no se puede desconocer la trascendencia de este aspecto, como en efecto lo confirman los resultados del estudio, la conclusión de que se puede lograr el diagnóstico en más del 80% de los casos si se obtiene la biopsia óptima puede propiciar la realización de procedimientos innecesarios y de alto riesgo sin considerar cuál es el diagnóstico sospechado. En un país con alta prevalencia de silicoantracosis y de enfermedad granulomatosa es esperable un mejor rendimiento de la biopsia transbronquial¹⁸. Sería recomendable, y podría ser

objeto de otra publicación, que los autores hicieran el mismo análisis para cada patología específica y confirmar si se repiten los mismos hallazgos y en la misma medida para cada una de ellas. Parece obvio que independientemente de la enfermedad considerada, entre mejor la biopsia mayor la posibilidad de diagnóstico. No obstante, si se evalúa el rendimiento diagnóstico de la biopsia transbronquial según el diagnóstico considerado, es presumible que existan diferencias significativas. Para hacerlo deberían tener en cuenta los diagnósticos finales obtenidos por otros métodos cuando no se logró por la biopsia transbronquial de forma que se podría conocer una tasa real de utilidad de ésta según cada patología específica.

De igual forma, sería importante conocer las tasas de complicaciones, específicamente neumotórax y hemorragia, y de mortalidad relacionadas al número de fragmentos y de alvéolos y a la presencia de cartilago y pared bronquial y, a su vez, relacionarlas con cada patología específica. Así se podría establecer un cuadro comparativo de riesgo-beneficio de la biopsia transbronquial según la enfermedad considerada.

Estos serían realmente otros trabajos y los comentarios no obedecen a una crítica a la metodología del estudio, la cual es clara. Además, las conclusiones son consecuentes con los objetivos planteados. Las observaciones están encaminadas a realzar que esta investigación demuestra que la posibilidad de hacer diagnóstico con una biopsia transbronquial aumenta dramáticamente en la medida que la calidad de la muestra obtenida es mejor, lo que no significa que con muestras de buena calidad se hará el diagnóstico en más del 80% para todas las enfermedades parenquimatosas difusas o focales, que puede ser una fácil interpretación equívoca de las conclusiones.

La pericia del operador es fundamental para obtener buenas muestras de biopsia transbronquial. El examen debería realizarse siempre con ayuda imagenológica, aún para el evento de la enfermedad intersticial e infiltrativa difusa. En estos casos, la selección del sitio de la biopsia puede hacerse previamente o durante el examen, caso en el cual es ideal, aunque no necesario en todos los casos, la realización de tomografía computarizada del tórax¹⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, Hayes JA. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic

infiltrative lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 280-5.

2. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980;30:411-26.

3. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SA. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18:755-85.

4. Tierney LM. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Respir Med* 1991;12:229-37.

5. Shure D. Transbronchial biopsy and needle aspiration. *Chest* 1989; 95: 1130-8.

6. Unger M, Sterman D. Bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and related procedures. In: Fishman PA, Ed. *Pulmonary diseases and disorders*. Third Edition. New York; McGraw-Hill, 1998: 589-606.

7. Raghu G. Interstitial lung disease: a clinical overview and general approach. In: Fishman PA, Ed. *Pulmonary diseases and disorders*. Third Edition. New York; McGraw-Hill, 1998: 1037-53.

8. Schwarz MI. Clinical overview of interstitial lung disease. In: Schwarz MI, King T, eds. *Interstitial lung disease*. Second Edition. St Louis, Mosby Year Book, 1993:1-23.

9. DeRemee RA. Diffuse interstitial pulmonary disease from the perspective of the clinician. *Chest* 1989; 92: 1068-73.

10. Vander Els NJ, Stover DE. Approach to the patient with pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1996;17:767-85.

11. Cazzadori A, Di Perri G. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 1995;107:101-6.

12. Guilinger RA, Paradis IL. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2037-43.

13. Popovich J, Kvale PA. Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:521-3.

14. Freire AE, Cooper SP. Transbronchial lung biopsy: histopathologic and morphometric assessment of diagnostic utility. *Chest* 1992;102:748-52.

15. Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: An approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 721-4.

16. Roethe RA, Byrd RB, Hafermann DR. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis: OPTimal number and sites for diagnosis. *Chest* 1980; 77: 400-2.

17. Garrido VG, Hernández FJC, Ojeda LP, Baena PJ. Biopsia transbronquial. Asociación entre características morfológicas y diagnóstico histopatológico. *Rev Colomb Neumol* 1998; 10: 22-27.

18. Torres CA. Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) en Colombia. *Rev Colomb Neumol* 1995;7:119-25.

19. Raghu G. Interstitial lung disease. A diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 909-14.

CARLOS ARTURO TORRES DUQUE
Neumólogo
Fundación Neumológica Colombiana

Validación del índice pronóstico específico de neumonía (índice de Fine) en neumonía adquirida en la comunidad en el Hospital Universitario del Valle (HUV), Cali - Colombia

Fernando Rosso Suárez, MD*
Pablo Perafán, MD**

RESUMEN

Objetivo: Validar el índice pronóstico específico de neumonía (índice de Fine), en los pacientes atendidos por neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

Tipo de estudio: Observacional analítico – Cohorte histórica.

Pacientes y métodos: Pacientes mayores de 15 años con NAC, atendidos en el Hospital Universitario del Valle (HUV) entre 1993-1995. Se obtuvo información retrospectiva sobre el estado clínico del paciente al ingreso y su egreso. El índice clasifica a los pacientes en cinco clases de riesgo basados en los seis predictores clínicos de mortalidad del índice pronóstico de neumonía (índice de Fine). Cada paciente fue asignado a una clase de riesgo al obtener los valores de los seis predictores del índice. Se evaluó el comportamiento de los predictores de mortalidad en los pacientes del HUV, (cohorte de validación) y se comparó con la cohorte original del estudio de Fine (cohorte de derivación), al igual que la mortalidad en cada una de las cinco clases de riesgo del índice.

Resultados: Se estudiaron un total de 294 pacientes. En el análisis multivariado sólo 3 predictores de los seis del índice se asociaron independientemente con mortalidad: alteración del estado mental: OR=4.4 (IC95%: 2.4 - 8.1), anormalidad de signos vitales: OR = 2.2 (1.1 - 4.4) y dolor pleurítico: OR=0.3 (0.12 - 0.6). La mortalidad en las clases II, III y IV de riesgo fueron significativamente superiores a las pronosticadas por el índice. La mortalidad global fue también significativamente mayor que la de la cohorte original de Fine (25% vs 17% $p < 0.01$).

Conclusión: El índice de Fine no predice adecuadamente la mortalidad en los pacientes con NAC, dado que la mortalidad observada fue mayor que la esperada por dicho índice. Es posible que los determinantes de mortalidad por NAC en nuestro medio sean diferentes.

Palabras clave: neumonía, neumonía adquirida en la comunidad, índice, índice de Fine, mortalidad, pronóstico.

Rosso SF, Perafán P. Validación del índice pronóstico específico de neumonía (índice de Fine) en neumonía adquirida en la comunidad en el Hospital Universitario del Valle (HUV), Cali-Colombia. Rev Colomb Neumol 1998; 10: 9-15.

SUMMARY

Objective: To validate the pneumonia-specific prognostic index (Fine's index) in adult patients with community-acquired pneumonia (CAP).

Design: Historical cohort study.

Patients and methods: Adults admitted to the Hospital Universitario del Valle with community-acquired pneumonia between 1993 and 1995. The prognostic index classified patients into five ordered risk classes based on six predictors of mortality. Each patient was assigned to a risk class by obtaining values for the index's six predictors. The performance of the prognostic index was assessed evaluating each one of the predictors for mortality and comparing mortality rates within each of the index risk classes between the HUV cohort and the original derivation cohort of the prognostic index.

Results: 294 patients were studied. The multivariate analysis demonstrated that only 3 of the six predictors were independent risk factors related to mortality: altered mental status; OR=4.4 (CI95%: 2.4 - 8.1), a vital sign abnormality: OR=2.2 (CI95%: 1.1-4.4) and pleuritic chest pain: OR=0.3 (CI95%: 0.12-0.6). The observed mortality in II, III and IV risk classes was significantly higher than expected by this index. The global mortality in our cohort was higher than in Fine's original cohort.

Conclusion: The pneumonia prognostic index did not predict successfully the mortality in adults admitted to the hospital for community-acquired pneumonia. It is possible that we have different mortality predictors for CAP.

Key words: pneumonia, community-acquired pneumonia, index, Fine's index, mortality, prognostic.

Rosso SF, Perafán P. Validation of the pneumonia specific prognostic index (Fine's index) in community acquired pneumonia at the Hospital Universitario del Valle (HUV), Cali - Colombia. Rev Colomb Neumol 1998; 10: 9-15.

* Especialista en Medicina Interna - Universidad del Valle. Fellow de Epidemiología Clínica. UEC. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

** Médico Interno. Escuela de Medicina. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia. Dr. Fernando Rosso Suárez.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las enfermedades infecciosas más frecuentemente tratadas en centros de atención ambulatoria y de hospitalización. Su evolución tiene un amplio espectro desde la recuperación completa de todas las funciones hasta una enfermedad letal a pesar del soporte dado por las unidades de cuidado intensivo. Se han desarrollado diferentes índices para NAC con el propósito de ayudar al clínico a decidir cuáles pacientes se beneficiarían de hospitalización y cuáles de aquellos hospitalizados se beneficiarían de formas intensivas de cuidado médico.

En 1987 la Sociedad Británica de Tórax (BTS) realizó un estudio sobre las características clínicas y el pronóstico de NAC¹ del cual se derivaron 3 reglas de predicción basadas en la información de los pacientes durante su admisión. Posteriormente, Farr en 1991² realiza una validación retrospectiva de dichas reglas, enfatizando en su utilidad potencial en la estimación de la severidad de los pacientes al ingreso al hospital.

En 1990 Michael Fine y Cols³ realizan un estudio prospectivo sobre el pronóstico de los pacientes hospitalizados con NAC, del cual se derivó una regla de predicción. Dichos predictores diferían de los de la BTS. Este índice (llamado índice pronóstico específico de neumonía) fue posteriormente validado en 1993 por los mismos autores sobre una base de 14,199 pacientes⁴, concluyendo en la generalización del mismo, logrando discriminar los pacientes de alto y bajo riesgo de mortalidad, para facilitar al médico la decisión de manejo hospitalario o ambulatorio de los mismos.

En 1995, la Sociedad Colombiana de Neumología sugiere en sus pautas sobre el diagnóstico y tratamiento de la NAC⁵, la posible utilidad de dicho índice para definir el riesgo de mortalidad de los pacientes.

El propósito de este estudio fue evaluar el comportamiento del índice pronóstico específico (índice de Fine) en cuanto a la predicción de mortalidad, aplicado de manera retrospectiva a pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad en el Hospital Universitario del Valle (HUV)

atendidos entre 1993 a 1995 en la ciudad de Cali, Colombia.

PACIENTES Y MÉTODOS

El índice pronóstico específico de neumonía se desarrolló originalmente en un estudio prospectivo de 317 pacientes³ en 3 hospitales de Pittsburgh, E.E.U.U.

Este índice consiste en seis predictores de mortalidad: edad mayor de 65 años, dolor pleurítico, alteración del estado mental, anormalidad de los signos vitales, agentes etiológicos de alto riesgo y enfermedad neoplásica. A cada una de estos predictores se les asigna una puntuación proporcional al riesgo de mortalidad en NAC. El puntaje total de riesgo se calcula sumando el puntaje individual de cada predictor presente. El paciente es entonces categorizado en cinco clases pronósticas de riesgo de acuerdo con el puntaje total de riesgo (Tabla N° 1).

ÍNDICE PRONÓSTICO DE NEUMONÍA*			
Predictores de riesgo	Puntaje	Clase de riesgo	(puntaje acumulado)
Dolor pleurítico	-2	I	< 0
Edad >65 años	+1	II	0
Alteración estado mental	+2	III	1 - 4
Anormalidad signos vitales ¹	+2	IV	5 - 7
Patógenos de alto riesgo ²	+2	V	8 - 11
Enfermedad neoplásica	+4		

1. Definida como presión arterial sistólica < 90mmHg, pulso > 120/minuto o frecuencia respiratoria >30/minuto al ingreso.
2. Grupo de casos por estafilococo, gram negativos y anaerobios.
* Modificado de Fine MJ et al. Am J Med 1990; 88:5-8 y Am J Med 1993; 94:153-159.

Tabla N° 1.

Se aplicó de forma retrospectiva este índice a nuestros pacientes de NAC para evaluar el desempeño de la regla de predicción comparando las características de los predictores y la mortalidad observada con la esperada para cada clase pronóstica de riesgo de la cohorte original del estudio de Fine (cohorte de derivación) con nuestra cohorte histórica de pacientes del HUV (cohorte de validación).

Tipo de Estudio: Estudio de cohorte histórica, en el que se aplica la regla de predicción (índice de Fine) acerca del pronóstico de mortalidad en neumonía adquirida en la comunidad.

Marco de referencia: Hospital Universitario de Valle. Servicio de Medicina Interna. Institución de nivel III de atención, con una capacidad aproximadamente 800 camas. Hospital de remisión del sur occidente colombiano.

Período de estudio: Julio de 1993 a diciembre de 1995.

Criterios de inclusión: Se seleccionaron los pacientes mayores de 15 años quienes consultaron al servicio de Medicina Interna y su diagnóstico de egreso fuese neumonía. Para incluir los pacientes en el estudio se utilizó la definición de NAC como un cuadro respiratorio agudo adquirido en la comunidad y que se acompañase radiológicamente de un infiltrado pulmonar nuevo.

Se excluyeron los pacientes en quienes la neumonía no fuese la primera causa de consulta, pacientes con neumonía nosocomial o quienes habían estado previamente hospitalizados dentro de 7 días antes de consultar. Se excluyeron también los pacientes con VIH/SIDA.

En aquellos pacientes hospitalizados con NAC por más de una ocasión durante el período de estudio, se evaluó solamente el primer episodio.

Recolección de datos. Se obtuvo la información de los pacientes de la historia clínica. Se tomó la información sobre los signos vitales y antecedentes personales al ingreso al hospital, la evolución y el egreso hospitalario. Además, los resultados de los cultivos y de las radiografías de tórax. No se incluyeron pacientes con información incompleta.

Análisis Estadístico. Se realizó la base de datos y el análisis estadístico utilizando el paquete estadístico Stata versión 5.0. La asociación entre las variables nominales o categóricas y la supervivencia se estimó por las pruebas de χ^2 y la prueba exacta de Fisher. Se compararon las características de la cohorte original de Fine y la del HUV. Se aceptaron valores de $p < 0.05$ como significativos. Se calcularon los riesgos relativos indirectos con sus intervalos de confianza de manera univariada, para cada uno de los predictores de riesgo del índice. Se calculó el riesgo multivariado de cada predictor mediante análisis de regresión logística.

El funcionamiento del índice dentro de nuestra cohorte fue estimado por la comparación de la tasa

de letalidad dentro de cada clase de riesgo entre los pacientes del HUV y los de la cohorte original de derivación del índice.

Utilizando el modelo de regresión logística se determinó también la sensibilidad y especificidad del índice para predecir la mortalidad y se construyó la curva de características operativas del receptor (ROC).

RESULTADOS

Se recolectó información sobre 345 pacientes durante los 30 meses de estudio. Por falta de información completa se excluyeron 51, quedando para el análisis 294 pacientes.

La Tabla N° 2 resume las características clínicas de importancia de la cohorte de HUV. La edad promedio de los pacientes fue 52.7 +/- 22 años con un rango entre 15 y 98 años. Una o más comorbilidades se presentaron en un 72% de los pacientes. De estas enfermedades las más frecuentes fueron EPOC (30.65%), ICC (18.3%) y diabetes mellitus (10.3%). Con respecto al posible germen causal, se aisló en un 12 %, siendo el *S. pneumoniae* el germen más frecuentemente aislado.

Características	Nº pacientes	%
Características demográficas		
Mayores de 65 años	108	36.7
Sexo Femenino	149	53.8
Enfermedades comórbidas		
EPOC	90	30.6
Insuficiencia cardíaca congestiva	54	18.3
Diabetes mellitus	32	10.3
Asma	26	8.8
Cáncer	23	7.8
Insuficiencia renal crónica	19	6.4
Enfermedad hepática	10	3.4

Tabla N° 2. Características de los pacientes con NAC – HUV (cohorte de validación).

	Fine* (n=317)	HUV (n=294)
Edad mayor de 65 años	37.5%	36.7%
Dolor pleurítico	29.4%	37.7%
Alteración del estado mental	47.4%	22.1%
Anormalidad de signos vitales	42.0%	64.8%
Enfermedad Neoplásica	51.2%	7.8%
Gérmenes de alto riesgo	57.8%	12.0%

* Tomado de Fine MJ et al. *Am J Med* 1990; 88:5-8.

Tabla N° 3. Frecuencia de los predictores del índice de Fine en la cohorte de derivación (Fine) y de validación (HUV).

De los seis factores pronósticos incluidos en el índice de Fine, la presencia de alteraciones de los signos vitales fue el predictor más frecuente (64.8%), la presencia de gérmenes de alto riesgo (5.7%) fue el más infrecuente y se tuvo una proporción baja de pacientes con neoplasias y gérmenes de alto riesgo (Tabla N° 4).

En cuanto al desenlace de estos pacientes, la tasa de letalidad fue de 25.1% (74/294). Esta tasa fue significativamente diferente que el de la cohorte original de Fine (17%).

Predictor	%de mortalidad con el factor presente	p*	OR	(IC95%)
Edad mayor de 65 años	33.3	0.014	1.90	(1.1 - 3.3)
Dolor pleurítico	10.8	0.000	0.23	(0.1 - 0.4)
Alteración del estado mental	54.8	0.000	6.85	(3.7 - 12.5)
Anormalidad de signos vitales	30.4	0.007	2.29	(1.2 - 4.2)
Enfermedad neoplásica	30.4	0.707	1.24	(0.5 ... 3.0)
Gérmenes de alto riesgo	17.3	0.542	0.62	(0.1 ... 2.0)

* Chi cuadrado

Tabla N° 4. Análisis univariados de los predictores.

En el análisis individual de cada uno de los predictores del índice (Tabla N° 5), los mejores predictores de mortalidad fueron la alteración del estado mental (OR=6.85 IC95% 3.76-12.50) y la alteración de signos vitales (OR=2.29; IC95%: 1.24-4.24). La presencia de dolor pleurítico se asoció con una menor mortalidad (OR=0.23; IC95%: 0.11-0.45). Los patógenos de alto riesgo y la presencia de enfermedades neoplásicas no se relacionaron con mortalidad.

Predictores	Cohorte de derivación (Fine)* Odds ratio (IC95%)	Cohorte de validación (HUV) Odds ratio (IC95%)
Edad mayor de 65 años	1.6 (0.9 - 2.7)	1.3 (0.7 - 2.4)
Dolor pleurítico	0.4 (0.2 - 0.9)	0.3 (0.1 - 0.6)
Alteración del estado mental	2.6 (1.4 - 4.6)	4.4 (2.4 - 8.1)
Anormalidad de signos vitales	2.1 (1.2 - 3.6)	2.2 (1.1 - 4.4)
Enfermedad neoplásica	5.0 (2.7 - 9.1)	0.97 (0.4 - 2.3)
Gérmenes de alto riesgo	2.8 (1.6 - 5.0)	0.62 (0.2 - 3.8)

* Tomado de Fine MJ et al. Am J Med 1990; 88: 5-8.

Tabla N° 5. Comparación de riesgos de los predictores del índice de Fine entre la cohorte de derivación (Fine) y validación (HUV).

El análisis multivariado de los predictores mostró que sólo la alteración del estado mental y la anormalidad de los signos vitales eran predictores independientes de mortalidad. Estos hallazgos fueron diferentes a los encontrados en la cohorte de Fine (Tabla N° 5).

La distribución de los pacientes en cada clase y la mortalidad respectiva comparada con la cohorte original de Fine, se puede apreciar en la Tabla N° 6.

La mortalidad de nuestros pacientes en clase II, III y IV fue significativamente mayor que la encontrada en la cohorte de Fine. No se tuvieron pacientes en clase V.

Respecto a las características operativas del índice para pronosticar la mortalidad encontramos una sensibilidad de 37.5%, especificidad de 92.5%, valor predictivo positivo de 64.29% y un valor predictivo negativo de 81.40%. El área debajo de la curva de ROC para el índice fue de 0.76 comparado con el área de la cohorte original de 0.86.

Clase	Cohorte de Fine* (n=317)		Cohorte de HUV (n=294)		p**
	pacientes*clase	%	pacientes*clase	%	
I	0/45	0	2/38	5	0.206
II	2/68	2.9	11/ 80	13.7	<0.001
III	17/130	13.1	41/139	29.4	<0.001
IV	18/55	32.7	20/37	54.0	0.003
V	17/19	89.5	----	----	----
Total	54/317	17.0	74/294	25	0.013

* Tomado de Fine MJ et al. Am J Med 1990;88:5-8.
** Chi cuadrado-Test Fisher.

Tabla N° 6. Mortalidad en las clases de riesgo en las cohortes de derivación (Fine) y validación (HUV).

DISCUSIÓN

El desarrollo de índices pronósticos y escalas de severidad para diferentes enfermedades han sido incorporadas como complemento al juicio clínico en la toma de decisiones en el manejo de pacientes. A pesar de su "noble" propósito estos índices deben ser validados antes de ser utilizados, evaluando su capacidad para pronosticar el desenlace de interés en el ambiente en donde vayan a ser aplicados. Esta es la única forma de garantizar su posibilidad de generalización⁵. Son muy pocas las escalas o índices que han sido validados en diferentes medios y particularmente en el nuestro.

El índice pronóstico de neumonía (índice de Fine) ha pasado por este proceso de validación. Este índice fue desarrollado con el fin de poder discriminar o clasificar pacientes de bajo riesgo de mortalidad, ayudando al médico a decidir con seguridad qué pacientes podrían manejarse ambulatoriamente y cuáles de los hospitalizados podrían recibir un tratamiento corto. Se derivó de una cohorte procedente de 3 hospitales de Pittsburg validándose inicialmente en un hospital universitario en Boston³ y posteriormente de manera retrospectiva por los mismos autores, en una base de datos de más de 14.000 pacientes hospitalizados⁴. Su aplicación ha sido recomendada por diferentes autores^{6,7}.

Recientemente el grupo PORT (Pneumonia Patients Outcome Research Team) utilizó este índice para la derivación de una nueva regla de predicción para identificar pacientes de bajo riesgo con NAC⁸.

Nuestros hallazgos difieren de lo encontrado en el estudio original de Fine y en sus validaciones posteriores. Los predictores del índice se comportaron diferente tanto en el análisis univariado como en el multivariado. Sólo se encontró que la alteración del estado mental y la anormalidad de signos vitales eran predictores independientes de mortalidad. La presencia de dolor pleural se asoció a menor mortalidad tal como fue descrito originalmente en el índice. La mortalidad observada en cada clase de riesgo del índice fue superior a la esperada lo mismo que la mortalidad global.

Todo esto hace que el índice no funcione adecuadamente para identificar pacientes de bajo riesgo en nuestra cohorte, ya que la mortalidad es mayor de lo esperado en las clases de riesgo intermedio y bajo.

Como posibles explicaciones a estas diferencias podría decirse lo siguiente:

1. Diferencias en la cohorte de derivación y validación: A pesar de que los pacientes de las cohortes de derivación sean procedentes de hospitales universitarios podemos anotar algunas diferencias con nuestra cohorte. El HUV es el centro de referencia para el suroccidente colombiano, es posible que consulten mas pacientes con neumonía grave. La anormalidad de signos vitales fue mayor en nuestra cohorte que la de la cohorte ori-

ginal de Fine (64.8% vs 42%) lo que posiblemente denote mayor severidad en nuestros pacientes.

2. Predictores de mortalidad diferentes. La anormalidad de los signos vitales, la alteración del estado mental y la presencia de dolor pleurítico fueron los únicos predictores independientes que se asociaron con mortalidad. La presencia de dolor pleurítico en nuestra cohorte, fue un factor protector como se describió en el estudio original.

La edad mayor de 65 años no fue realmente un predictor independiente desde el trabajo original (OR=1.6 IC95% 0.9-2.7). Los autores lo admitieron para que pudieran incluirse algunos pacientes con enfermedades comórbidas que son más frecuentes en pacientes mayores, como la diabetes mellitus, EPOC, etc. Pero realmente la edad independiente de la presencia de enfermedades comórbidas no es un factor de riesgo para mortalidad en NAC. En nuestra cohorte, la edad mayor de 65 años no fue un predictor independiente de mortalidad, lo cual concuerda con otros investigadores⁹.

La presencia de gérmenes de alto riesgo no se consideró como un buen predictor en nuestra cohorte. La proporción de aislamientos fue baja (12%), de los cuales sólo la mitad correspondieron a gérmenes de alto riesgo. En el estudio original de Fine se tuvo una alta proporción de aislamientos del posible agente causal de la neumonía (60%).

Si hacemos un análisis de sensibilidad en el peor escenario, en el cual todos aquellos pacientes que no se les aisló germen tuvieron un germen de alto riesgo, no habría diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de mortalidad de cada una de las clases de riesgo de Fine y HUV (exceptuando la clase I de HUV, donde no habría pacientes). Esto mejoraría la predicción del índice.

Este hallazgo sugiere que el germen causal sería un predictor muy importante en la mortalidad por NAC. Sin embargo, consideramos que no lo es por varias razones:

- a) La capacidad de realizar los aislamientos depende mucho de los recursos técnicos de cada institución de salud.
- b) El resultado de los cultivos se demora más de 24 horas, lo cual hace que no pueda tenerse en

cuenta en la toma de decisiones al ingreso del paciente.

c) La falsa seguridad que podría generarse por un germen que no esta en la lista de alto riesgo. Por ejemplo el *S.pneumoniae* sigue siendo el germen más frecuente en NAC y con gran mortalidad asociada, en especial por cepas resistentes a la penicilina¹¹.

Además es importante tener en cuenta la clase de muestra de donde se aisló el germen. Se sabe que aquellos pacientes que cursan con bacteremia tienden a tener cursos clínicos más complicados^{8,12,13}.

Enfermedades coexistentes: el antecedente de comorbilidad más importante en la cohorte de derivación del índice fue la presencia de enfermedad neoplásica. Para nuestra cohorte hubo pocos pacientes con este antecedente (51.2% vs 7.8%), lo cual hizo que los puntajes del índice fueran menores a lo esperado.

Es posible que otras enfermedades sean factores de riesgo más importantes en nuestro medio tales como la diabetes mellitus, enfermedades cardíacas, neurológicas o pulmonares¹⁴. Sin embargo, no excluimos la importancia del cáncer como factor de riesgo, puesto que no tuvimos suficientes pacientes con este antecedente como para descartar su asociación.

Respecto al predictor independiente anormalidad de signos vitales, sería importante poder clarificar cuál de ellos se asocia con una mayor mortalidad, si la frecuencia respiratoria o la presión arterial, y cuáles serían sus puntos de corte por encima (o por debajo) del cual aumente el riesgo. Algunos autores refieren que la frecuencia respiratoria por encima de 35 es un valor más confiable, que el valor usual de 30¹⁵. Se hace necesario también conocer cuáles son los predictores clínicos no solamente de la falla pulmonar sino también de la falla extrapulmonar que podrían complementar mejor la predicción de mortalidad. Algunos índices o clasificaciones tienen en cuenta estos elementos^{1,9,16}.

Nuestros resultados coinciden con los encontrados por Martínez y Ruiz, en el hospital de Santa Clara en Bogotá, en donde este índice no predecía

adecuadamente la mortalidad en pacientes con NAC grave que ingresaban a cuidado intensivo¹⁷.

Es posible que los factores de riesgo asociados con mortalidad en nuestro país difieran a los descritos en otros países. Por lo tanto se hace necesario adelantar estudios a nivel nacional para determinar los factores de riesgo asociados con mortalidad por NAC.

Además de buscar predictores clínicos, podría ser importante indagar por predictores sociales como la demora en consultar¹⁸ o el uso de medicamentos previos.

La validación retrospectiva de este índice es una limitación del estudio, porque no se puede excluir la presencia de sesgos. A pesar de esto, la información recolectada para calcular el índice se basó en datos objetivos registrados de manera rutinaria en las historias clínicas, tales como, la edad y los antecedentes médicos, los signos vitales y el estado de conciencia al ingreso. Por lo tanto, no creemos que los resultados pierdan su validez.

Podemos concluir que el índice pronóstico específico para neumonía (índice de Fine) no predijo adecuadamente la mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en nuestro grupo. Por lo tanto, no recomendamos su uso para estratificar pacientes de bajo riesgo en instituciones de nivel III, sin antes adelantar una validación local, dado que la mortalidad observada puede ser mayor a la esperada por dicho índice. No descartamos su utilidad en hospitales niveles I o II, pero de igual forma, hasta tanto no sea validado este índice en estos niveles su uso debe restringirse.

Agradecimientos

A los doctores Iván Arce y Gloria Macías por su ayuda en parte de la recolección de los datos.

A los doctores Carlos Elí Martínez y Fabian Jaimes por sus comentarios y sugerencias al trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Research Committee of the British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Community acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982 - 83: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 1987; 62: 195-220.

2. Barr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991; 115: 428-36.
3. Fine MJ, Orloff JJ, Arisumi D, Fang G, Arena VC, et al. Prognosis of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1990; 88: 51N-58N.
4. Fine MJ, Singer DE, Hanusa BH, Lave JR, Kapoor WN. Validation of Pneumonia Prognostic Index using the MedisGroups comparative hospital database. *Am J Med* 1993; 94: 153-8.
5. Giraldo G, Caballero A, Bethés M et al. Pautas de la Sociedad Colombiana de Neumología. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Colomb Neumol* 1995; 7(1): 104-113.
6. Laspaucis A, Sekar N & Stiell IG. Clinical prediction rules, a review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997; 277: 488-94.
7. Fine MJ, Smith DN & Singer DE. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: A prospective cohort study. *Am J Med* 1990; 89: 713-21.
8. Campbell GD. Overview of community-acquired pneumonia. Prognosis and clinical features. *Med Clin North Am*. 1994; 78: 1035-48.
9. Fine MJ, Auble TE, Yealy D, Hanusa PA et al. A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. *NEJM* 1997; 336: 243-50.
10. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. A multivariate analysis of risk and prognosis factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1450-5.
11. Barlett JG & Mundy LM Community-Acquired Pneumonia. *NEJM* 1995; 333: 1618-24.
12. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 501-15.
13. Martínez CE, Jaimes F, Rosso F. Bacteremia pulmonar versus extrapulmonar, evolución y complicaciones. *Rev Colomb. Neumol* 1997; 9 (3): 233.
14. Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 134-41.
15. Fein AM, Niederman MS. Guidelines for initial management of community-acquired pneumonia: Savory recipe or cookbook for disaster? *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 1149-53.
16. Trujillo H, Rosso F, Jaimes F & Martínez CE. La respuesta biológica a la infección pronóstica la evolución de pacientes con neumonía severa adquirida en la comunidad que ingresan a cuidado intensivo. *Rev Colomb. Neumol* 1997; 9(3): 228.
17. Martínez CE, Ruiz A. Índice de Fine no predice mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que ingresan a cuidado intensivo. *Rev Colomb Neumol* 1997; 9: 78-84.
18. Rosso F, Perafan P, Jaramillo M, Collazos A. Mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad en un hospital de referencia. Cali-Colombia 1996. Memorias. 3er Congreso Colombiano de Infectología. Cali Junio -1997.

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 fibrobroncoscópicos 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 fibrobroncoscópicos 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 statistics significance only in the upper third (O.R: 6.45). escamocelular 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 aproximadamente 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 radiodiagnósticas (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 N° 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 N° 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 N° 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 N° 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 N° 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 N° 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 N° 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

* Alteraciones mixtas.

Tabla N° 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 anomalías halladas en la FBC se observa en la Tabla N° 5.

La Tabla N° 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 N° 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 N° 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 N° 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 N° 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 sobrevivida 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 Wilkins 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

Biopsia transbronquial. Asociación entre características morfológicas y diagnóstico histopatológico

Garrido VG, MD*
Hernández FJ, MD*
Ojeda LP, MD*
Baena PJ, MD*

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las características morfológicas de las biopsias transbronquiales y determinar si éstas se asocian con la posibilidad de establecer diagnóstico histopatológico.

Diseño: Estudio observacional analítico en una cohorte retrospectiva.

Material y métodos: El estudio se realizó en el Hospital Santa Clara de Santa Fe de Bogotá. Se revisaron todas las biopsias transbronquiales realizadas a pacientes mayores de 15 años con enfermedad pulmonar parenquimatosa focal o difusa entre enero de 1978 y junio de 1997. Se realizó la lectura con desconocimiento del resultado previo. Se analizaron como características morfológicas si existía o no tejido alveolar, el número de fragmentos tomados por biopsia, el número total de alvéolos presentes en ella y presencia o no de colapso, pared bronquial y cartílago. Se evaluó la asociación entre estas características y la posibilidad de establecer diagnóstico histopatológico mediante el programa estadístico SPSS.

Resultados: Se analizaron 631 biopsias de las cuales 613 (97%) contenían tejido pulmonar alveolado. Se estableció diagnóstico histopatológico en 347 (57%). Los diagnósticos más comunes fueron silicoantracosis (27%), neoplasias (11%), tuberculosis (10%), hemorragia alveolar difusa (9%), neumonitis intersticial (6%), alveolitis linfocítica (5%), sarcoidosis (5%) y alveolitis alérgica extrínseca (5%). La posibilidad de obtener un diagnóstico fue progresivamente más grande a mayor número de fragmentos obtenidos ($p < 0.0001$, Tabla N° 2). De la misma forma a mayor número de alvéolos en la muestra y a menor colapso de ella, mayor posibilidad de obtener un diagnóstico ($p < 0.0001$, Tablas N° 3 y 4). La presencia de cartílago reduce dicha posibilidad aunque la asociación es menos fuerte ($p < 0.022$, Tabla N° 6).

Conclusiones: El presente estudio sustenta la recomendación de que al practicar una biopsia transbron-

quial se debe procurar la obtención de al menos 4 fragmentos, preferiblemente periféricos (sin cartílago), cuyo aspecto y tamaño predigan la presencia de un buen número de alvéolos y cuya manipulación y procesamiento deben estar encaminados a evitar el colapso.

Palabras claves: enfermedad pulmonar intersticial, EPID, biopsia, biopsia transbronquial, alvéolos, colapso.

Garrido VG, Hernández FJ, Ojeda LP, Baena PJ. Biopsia transbronquial. Asociación entre características morfológicas y diagnóstico histopatológico. *Rev Colomb Neurol* 1998; 10: 22-27.

SUMMARY

Objective: To evaluate the morphological characteristics of transbronchial biopsies and to determine the association between these characteristics and the possibility to obtain a specific diagnosis.

Design: Analytic observational study in a retrospective cohort.

Material and methods: This study was performed in the Hospital Santa Clara of Santa Fe de Bogotá, Colombia. We reviewed all the transbronchial biopsies performed in patients older than 15 years with parenchymal lung disease, focal or diffuse, from January 1978 to June 1997. The histopathological examination was carried out by an investigator who was blinded to previous diagnosis. The following morphological characteristics were analyzed: presence of alveolar tissue, number of obtained fragments per biopsy, total number of alveoli present in the biopsy and presence or not of collapse, bronchial wall and cartilage. The association between these morphological characteristics and the possibility to obtain a specific diagnosis was evaluated using the SPSS statistic program.

Results: Six hundred thirty-three biopsies were analyzed. Of them, 613 (97%) showed alveolar tissue (alveoli). A specific diagnosis was established in 347 (57%). The most frequent diagnosis were silicoanthracosis (27%), neoplasms (11%), tuberculosis (10%), diffuse alveolar hemorrhage (9%), interstitial pneumonitis (6%), lymphocytic alveolitis (5%) sarcoidosis (5%) and hypersensitivity pneumonitis (5%). The possibility to get a diagnosis increased when a major number of fragments was

* Unidades de Patología, Broncoscopia y Neumología, Hospital Santa Clara, Escuela Colombiana de Medicina.

Correspondencia: Doctora Paulina Ojeda. Jefe Departamento de Patología. Hospital Santa Clara de Bogotá. Cra. 15 N° 1-59 Sur. Santafé de Bogotá, Colombia.

obtained with the biopsy ($p < 0.0001$, Table N° 2). Likewise, a diagnosis was easiest obtained when the number of alveoli in the sample was higher than 60 and when collapse was absent ($p < 0.0001$, Tables N° 3 and 4). Presence of cartilage reduced this possibility ($p < 0.022$, Table N° 6).

Conclusions: To get a major diagnostic performance using transbronchial biopsies it is advisable to obtain more than three fragments so big to contain at least 60 alveoli, preferably in the peripheric lung (without cartilage). Its manipulation must avoid the collapse.

Key words: Interstitial lung disease, biopsy, transbronchial biopsy, alveoli, collapse, fiberoptic bronchoscopy.

Garrido VG, Hernández FJ, Ojeda LP, Baena PJ. Transbronchial biopsies. Association between morphological characteristics and histopathological diagnosis. Rev Colomb Neumol 1998;10:22-27.

INTRODUCCIÓN

Desde 1965, mediante el uso del broncoscopio rígido, se empezó a recurrir a la biopsia transbronquial para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar parenquimatosa¹. Andersen publicó en 1978 sus estudios con biopsia pulmonar transbronquial de 939 pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa, usando en muchos de estos casos el fibrobroncoscopio². Desde entonces se han publicado gran cantidad de estudios que evalúan la utilidad de la biopsia transbronquial en diferentes enfermedades pulmonares³⁻¹⁹. Sin embargo, existen pocos trabajos que hayan investigado las características morfológicas de la biopsia transbronquial y que puedan relacionarse con mayor probabilidad de diagnóstico de la enfermedad pulmonar parenquimatosa²⁰⁻²¹. Una revisión reciente sobre el tema sugiere que las muestras de biopsia transbronquial deben contener por lo menos 1 fragmento de tejido pulmonar y más de 20 alvéolos para considerarse adecuadas para diagnóstico y señala la necesidad de estudios adicionales²². En algunas enfermedades como sarcoidosis (estadio 1) y carcinoma pulmonar periférico, se ha concluido que pueden ser necesarios hasta 10 fragmentos de biopsia transbronquial para mejorar el rendimiento diagnóstico²³⁻²⁴. En el estudio de la enfermedad pulmonar parenquimatosa mediante biopsia transbronquial no están definidas en la actualidad las características morfológicas ideales de la biopsia que facilitan alcanzar un diagnóstico histopatológico.

El propósito del presente estudio es clasificar las características morfológicas de la biopsia transbronquial con el fin de evaluar su asociación con la presencia o no de un diagnóstico histopatológico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Estudio observacional analítico, en una cohorte retrospectiva.

Marco de referencia. El estudio se realizó en el Hospital Santa Clara, hospital universitario de tercer nivel, centro de referencia para enfermedades pulmonares.

La población base de estudio fueron los casos de biopsia transbronquial realizadas en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar parenquimatosa focal o difusa entre enero de 1978 y junio de 1997.

Se identificaron los casos a partir de los libros de registros de broncoscopia y patología, eligiendo los que correspondían a biopsia transbronquial. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años a quienes se les realizó biopsia transbronquial. En total se estudiaron 631 casos. Se excluyeron para el análisis los casos de biopsia transbronquial que no presentaron tejido pulmonar con alvéolos (18 casos).

Recolección de información. Se practicó la lectura de las láminas de biopsia transbronquial, por uno de los investigadores, sin conocer el diagnóstico definitivo, ni los informes previos de histopatología, determinando las características morfológicas. Posteriormente se estudió para definir el diagnóstico histopatológico. En cada caso se establecieron las siguientes variables: presencia o no de tejido pulmonar con alvéolos; número de fragmentos de cada biopsia así: 1, 2, 3, 4, ≥ 5 fragmentos; número de alvéolos así: < 30 , 30 a 60, 61 a 90, > 90 ; presencia de colapso así: completo, parcial, ausente; presencia o no de pared bronquial; presencia o no de cartílago. Finalmente se estableció la presencia o no de un diagnóstico histopatológico.

Estadística. Los datos en un computador compatible IBM, utilizando la base de datos, fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS. Se buscó la asociación estadística entre la variable dependiente: diagnóstico histopatológico (presente o ausente), y las variables independientes: número de fragmentos, número de alvéolos, presencia de colapso, presencia o no de pared bronquial y

presencia o no de cartílago, mediante diferencia de proporciones. Adicionalmente se determinó la correlación existente entre las variables número de fragmentos y número de alvéolos con el coeficiente de correlación de Spearman. Se consideraron valores de $p < 0.05$ como significativos.

RESULTADOS

Se estudiaron 631 biopsias transbronquiales; de éstas, 613 (97,2%) contenían tejido pulmonar con alvéolos y 18 (2,8%) correspondían a tejido sin alvéolos. Se estableció un diagnóstico histopatológico en 347 (56,6%), y no se alcanzó en 266 casos (43,4%).

Los diagnósticos histopatológicos fueron: silicoantracosis 95 casos (27,4%), neoplasias 39 (11,2%), tuberculosis 35 (10,1%), hemorragia alveolar difusa 31 (8,9%), alveolitis linfocítica 18 (5,2%), neumonitis intersticial 19 (5,5%), sarcoidosis 17 (4,9%), alveolitis alérgica extrínseca 16 (4,6%), neumonía intersticial usual 13 (3,8%), bronquiolitis obliterante con neumonía organizada 12 (3,5%), neumonía por P. carinii 11 (3,2%), neumonía en resolución 8 (2,3%), micosis pulmonar 5 (1,5%), proteinosis alveolar 4 (1,2%), siderosis 4 (1,2%), asbestosis 3 (0,9%), neumonía viral 3 (0,9%), neumonía intersticial linfoide 2 (0,5%), neumonía lipoide 2 (0,5%), microlitiasis alveolar 2 (0,5%), daño alveolar difuso 2 (0,5%), fibrosis intersticial inespecífica 6 (1,7%) (Tabla N° 1).

DIAGNÓSTICO	Nº	%
Silicoantracosis	95	27.4
Neoplasia	39	11.2
Tuberculosis	35	10.1
Hemorragia alveolar difusa	31	8.9
Alveolitis linfocítica	18	5.2
Neumonitis intersticial	19	5.5
Sarcoidosis	17	4.9
Alveolitis alérgica extrínseca	16	4.6
Neumonía intersticial usual	13	3.8
BOOP	12	3.5
Neumonía P. carinii	11	3.2
Neumonía en resolución	8	2.3
Fibrosis intersticial inespecífica	6	1.7
Micosis pulmonar	5	1.5
Proteinosis alveolar	4	1.2
Siderosis	4	1.2
Asbestosis	3	0.9
Neumonía viral	3	0.9
Neumonía intersticial linfoide	2	0.5
Neumonía lipoide	2	0.5
Microlitiasis alveolar	2	0.5
Daño alveolar difuso	2	0.5
TOTAL	347	100

Tabla N° 1. Diagnósticos histopatológicos en la biopsia transbronquial.

Con respecto al número de fragmentos se obtuvo mayor porcentaje de diagnósticos en las muestras que contenían 4, 5 ó más fragmentos (81,1 y 73,9% respectivamente); en las biopsias que contenían 1 ó 2 fragmentos (36,3 y 53,5% respectivamente); en las biopsias que contenían 3 fragmentos, se hizo diagnóstico en el 61% de los casos ($p < 0,0001$, Tabla N° 2).

Al analizar la variable número de alvéolos se encontró que las muestras que contenían menos de 30 ó de 30 a 60 alvéolos, presentaban diagnóstico histopatológico en el 30,1 y 62,1% respectivamente, y cuando la muestra tenía 61 a 90 y más de 90 alvéolos se hacía diagnóstico en el 71,1 y 94,3% respectivamente ($p < 0,0001$, Tabla N° 3).

En las biopsias que presentaban colapso alveolar completo, se hizo diagnóstico en el 42,2%, en presencia de colapso parcial en el 62,7% y en ausencia de colapso en el 86,8% ($p < 0,0001$, Tabla N° 4).

Diagnóstico	Número de fragmentos					TOTAL
	1	2	3	4	≥ 5	
Si	45 36.3%	100 53.5%	125 61%	60 81.1%	17 73.9%	347 56.6%
No	79 63.7%	87 46.5%	80 39%	14 18.9%	6 26.1%	266 43.4%
Total	124 100%	187 100%	205 100%	74 100%	23 100%	613 100%

$\chi^2 = 44.025 \quad p < 0.0001$

Tabla N° 2. Asociación entre número de fragmentos y diagnóstico histopatológico.

Diagnóstico	Número de alvéolos				TOTAL
	< 30	30-60	61-90	>90	
Si	56 30.1%	172 62.1%	69 71.1%	60 94.3%	347 56.6%
No	130 69.9%	105 37.9%	28 28.9%	3 5.7%	266 43.4%
Total	186 100%	277 100%	97 100%	53 100%	613 100%

$\chi^2 = 44.025 \quad p < 0.0001$

Tabla N° 3. Asociación entre número de alvéolos y diagnóstico histopatológico.

Diagnóstico	Colapso			TOTAL
	Ausente	Parcial	Completo	
Si	112 86.8%	94 62.7%	141 42.2%	347 56.6%
No	17 13.2%	56 37.3%	193 57.8%	266 43.4%
Total	129 100%	150 100%	334 100%	613 100%

$\chi^2 = 78.349 \quad p < 0.0001$

Tabla N° 4. Asociación entre colapso alveolar y diagnóstico histopatológico.

Cuando se encontró pared bronquial en el tejido, se obtuvo diagnóstico histopatológico en el 54,6% y en ausencia de este hallazgo en el 57,9% ($p=0,417$, Tabla N° 5).

El hallazgo de cartílago se asoció con un diagnóstico histopatológico en 42% de los casos y su ausencia en el 56,6% ($p=0,022$, Tabla N° 6).

La correlación entre las variables número de fragmentos y número de alvéolos fue positiva con un valor $r: 0,554$ (coeficiente de correlación de Spearman).

Diagnóstico	Pared Bronquial		TOTAL
	Presente	Ausente	
Si	131 54.6%	216 57.9%	347 56.6%
No	109 45.4%	157 42.1%	266 43.4%
Total	240 100%	373 100%	613 100%
$\chi^2 = 0.657 \quad p = 0.417$			

Tabla N° 5. Asociación entre presencia de pared bronquial y diagnóstico histopatológico.

Diagnóstico	Cartílago		TOTAL
	Presente	Ausente	
Si	29 42%	318 56.6%	347 55%
No	37 58%	229 43.4%	266 43.4%
Total	66 100%	547 100%	613 100%
$\chi^2 = 5.260 \quad p = 0.022$			

Tabla N° 6. Asociación entre presencia de cartílago y diagnóstico histopatológico.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, como en publicaciones previas, encontramos que la biopsia transbronquial es de utilidad en un gran número de enfermedades pulmonares. Por ejemplo queremos destacar que hemos encontrado un número importante de casos de patologías como alveolitis alérgica extrínseca, neumonía intersticial usual y bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, entidades en las cuales, de acuerdo con la literatura, es usualmente necesaria la biopsia pulmonar abierta para el diagnóstico.

Freire y colaboradores²¹, publicaron el estudio más importante existente sobre las características morfológicas en la biopsia transbronquial; estudiando las siguientes características en la biopsia: nú-

mero de fragmentos, número de alvéolos y área del tejido, encontraron que la utilidad diagnóstica de la biopsia transbronquial estaba relacionada con su tamaño. Concluyeron que las biopsias que contenían 20 o más alvéolos eran adecuadas para diagnóstico específicamente en el grupo de pacientes con enfermedad infecciosa y no en los casos de patología neoplásica, o inespecífica. En sus conclusiones señalan que su base de datos es muy limitada, con apenas 116 casos, de los cuales 53 presentaban un diagnóstico histopatológico específico (41,6%) de tumor o infección, con un número limitado para un análisis de asociación, por la que recomendaron estudios adicionales para definir mejor las características morfológicas ideales de la biopsia transbronquial.

En nuestro trabajo, analizando un gran número de casos hemos encontrado que la probabilidad de llegar a un diagnóstico histopatológico con biopsia transbronquial se asocia con ciertas características de la muestra (número de fragmentos, número de alvéolos, presencia de colapso alveolar y presencia de cartílago); no encontramos asociación con la presencia de pared bronquial. De acuerdo con nuestros resultados puede establecerse que las muestras que contienen 4 o más fragmentos de tejido pulmonar pueden considerarse de mayor utilidad para diagnóstico del procedimiento. Además, al obtener más de 90 alvéolos se hace diagnóstico en el 94,3% de los casos, y sólo en el 30,1% cuando se obtienen menos de 30 alvéolos.

Para obtener un mayor rendimiento diagnóstico, es muy importante la manipulación adecuada de las biopsias evitando el colapso. Esta característica presentó asociación significativa en el presente estudio, demostrando que las muestras con colapso total presentan un rendimiento diagnóstico muy bajo comparado con las que no presentaban colapso alveolar (86,8 y 42,2% respectivamente).

Igualmente, la asociación entre la presencia de cartílago en la biopsia y menor rendimiento diagnóstico fue significativa, indicando la necesidad de realizar el procedimiento con una técnica adecuada tomando las muestras del parénquima pulmonar ubicado en la periferia como se recomienda en publicaciones recientes^{25,26}.

Se ha considerado, desde los estudios iniciales de biopsia transbronquial, que los especímenes adecuados para el diagnóstico frecuentemente presentan tanto tejido pulmonar alveolado como epitelio bronquial²⁷; sin embargo, no se encuentran en la literatura estudios que determinen la asociación de esta característica con la presencia o no de diagnóstico histopatológico, la cual tampoco fue significativa en este trabajo.

Limitaciones e implicaciones del estudio

Debe tenerse en cuenta para la interpretación de este estudio que el análisis se basó en el diagnóstico histopatológico y no en los diagnósticos definitivos correspondientes para cada caso; sin embargo, en un estudio paralelo en nuestro hospital en el cual hemos investigado la utilidad diagnóstica de la biopsia transbronquial en un grupo de 254 pacientes con historia clínica y seguimiento, a quienes se les practicó el procedimiento para estudio de enfermedad pulmonar parenquimatosa durante el mismo período de tiempo, hemos encontrado un valor predictivo positivo para la biopsia transbronquial de 93,7%, lo cual indica que estos resultados pueden tener una aplicación clínica relevante en el estudio del paciente con enfermedad pulmonar parenquimatosa. La investigación de las características morfológicas de la biopsia transbronquial en enfermedad pulmonar parenquimatosa en general y en diferentes categorías diagnósticas, muy probablemente llevaría a mejorar la utilidad diagnóstica del procedimiento, lo cual debe ser objeto de estudios posteriores.

CONCLUSIONES

La biopsia pulmonar transbronquial puede ser útil en diversas patologías pulmonares parenquimatosas. La probabilidad de llegar a un diagnóstico histopatológico se asocia con las siguientes características morfológicas de la biopsia: número de fragmentos, número de alvéolos, colapso del parénquima pulmonar y presencia de cartílago. No se encontró asociación con la presencia de pared bronquial. El obtener un mayor número de fragmentos se correlaciona con el hallazgo de un mayor número de alvéolos.

Sugerimos que cuando se realice una biopsia transbronquial para el diagnóstico de enfermedad

pulmonar parenquimatosa se obtengan por lo menos 4 fragmentos de tejido pulmonar, lo cual se correlaciona con un mayor número de alvéolos (idealmente más de 90 alvéolos), se proceda a un adecuado manejo del tejido pulmonar evitando colapso alveolar, y que la toma de la muestra sea periférica, evitando la presencia de cartílago.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen HA, Fontana RS. Transbronchoscopic lung biopsy in diffuse pulmonary disease. *Dis Chest* 1965; 48: 187-92.
2. Andersen HA. Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases. Results in 939 patients. *Chest* 1978; 73: 734-6.
3. Aranda C, Sidhu G. Transbronchial lung biopsy in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *Cancer* 1978; 42: 1995-8.
4. Abboud RT, Chase WH. Goodpasture's syndrome: Diagnosis by transbronchial lung biopsy. *Ann Int Med* 1978; 89: 635-8.
5. Poe RHJ, Israel RH. Probability of a positive transbronchial lung biopsy result in sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1979; 139: 761-3.
6. Beechler CR, Enquist RW. Immunofluorescence of transbronchial biopsies in Goodpasture's syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1980; 121: 869-72.
7. Wallace JM, Deutsch AL. Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. *Am J Med* 1981; 70: 1189-94.
8. Springmeyer SC, Silvestri RC. The role of transbronchial biopsy for the diagnosis of diffuse pneumonias in immunocompromised marrow transplant recipients. *Am Rev Resp Dis* 1982; 126: 763-5.
9. Coleman DL, Dodek PM. Diagnostic utility of fiberoptic bronchoscopy in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immune deficiency syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1983; 128: 795-9.
10. Kline LR, Dize CA. Diagnosis of pulmonary amyloidosis by transbronchial biopsy. *Am Rev Resp Dis* 1985; 132: 191-4.
11. Williams D, Yungbluth M. The role fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of immunocompromised hosts with diffuse pulmonary infiltrates. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 880-5.
12. Griffiths MH, Kocjan G. Diagnosis of pulmonary disease in human immunodeficiency virus infection: role of transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage. *Thorax* 1989; 44: 554-8.
13. Housini Y, Tomaszewski JF. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 523-30.
14. Torrington KG, Kern JD. The utility of fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Chest* 1993; 104: 1021-4.
15. Bonnetti F, Chiodera PL. Transbronchial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1092-02.
16. Dina R, Sheppard MN. The histological diagnosis of clinically documented cases of cryptogenic organizing

- pneumonia: diagnostic features in transbronchial biopsies. *Histopathology* 1993; 23: 541-5.
17. Delgrane E, Delgrane B. Diagnostic approach to pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Intern Med* 1994; 236: 461-4.
 18. Cazzadori A, di Perri G. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 1995; 107: 101-6.
 19. Guilinger RA, Paradis IL. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2037.
 20. Jenkins R, Myerowitz RL. Diagnostic yield of transbronchoscopic biopsies. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 926-30.
 21. Freire AE, Cooper SP. Transbronchial lung biopsy. Histopathologic and morphometric assessment of diagnostic utility. *Chest* 1992; 102: 748-52.
 22. Katzenstein AA. Transbronchial lung biopsy. *Katezenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. WB Saunders Company, Third Edition 1997; 442-59.
 23. Roethe MR, Fuller PB. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. *Chest* 1980; 77: 400-2.
 24. Popovich J, Kvale PA. Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 521-3.
 25. Villeneuve MR, Kvale P. Transbronchial lung biopsy. In: Feinsilver SH, Fein AM, Eds. *Textbook of bronchoscopy*. Williams and Wilkins 1995; 58-84.
 26. McDougall JC, Cortese DA. Bronchoscopic lung biopsy. In: Prakash UB, ed. *Bronchoscopy*. Raven Press New York 1994; 141-6.
 27. Ellis JH. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1975; 68: 524-32.

Patogénesis de la apnea obstructiva del sueño

Alejandro Chediak, MD*
Jaime R. Ungo, MD**

ANATOMÍA DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR (VAS)

La vía aérea superior (VAS) comienza en las fosas nasales y en la entrada de la cavidad oral, terminando en la apertura glótica (Figura N° 1). El sitio de oclusión de la vía aérea en la AOS puede ocurrir en uno o varios lugares entre el paladar blando y la epiglotis. El estrechamiento de la VAS generalmente ocurre en el paladar blando, pero puede variar considerablemente¹². En algunos pacientes con AOS, la oclusión de la VAS puede ocurrir en más de un sitio y el punto de colapso puede desplazarse caudalmente durante la transición del sueño sin movimientos oculares rápidos (no MOR) a sueño MOR¹³.

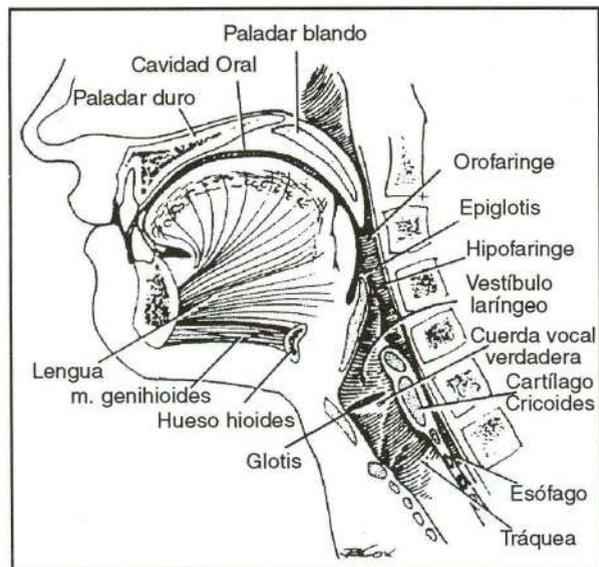


Figura N° 1. Anatomía de la vía aérea superior.

LA VÍA AÉREA SUPERIOR COMO TUBO COLAPSABLE

La teoría del "balance de presión" considera a la VAS como un tubo colapsable donde la presión transmural de la VAS (P_{tm}) es definida como la diferencia entre la presión luminal (P_L) y presión del tejido circundante (P_{ti}) y donde P_{ti} no siempre iguala a la presión atmosférica. De esta forma, incrementos en P_{tm} sirven para aumentar el área transeccional de la VAS pasiva, como lo predice la relación P_{tm} - área, llamada "ley tubular de la vía aérea superior" (Figura N° 2). En ausencia de flujo aéreo, P_L es igual a la presión atmosférica. La inspiración está acompañada por una reducción en P_L gracias a la disipación de energía utilizada para sobrepasar la resistencia proximal y debido a la aceleración del gas que fluye por una vía aérea estrecha. La P_{ti} está influenciada por fuerzas que actúan fuera de la superficie de las paredes de la faringe, tales como la compresión del cuello, grasa submandibular excesiva y macroglosia, todos los cuales pueden potencialmente aumentar el P_{ti} . La relación entre P_{tm} y el área transeccional de la VAS es curvilínea y por ello, su tangente, (dA/dP_{tm}) que corresponde a la distensibilidad (*compliance*), varía con la apertura luminal (Figura N° 2). Una relación similar entre presión y área fue demostrada en la faringe hipotónica de humanos con apnea obstructiva del sueño (AOS)¹⁴. La activación de los músculos dilatadores de la VAS incrementa el área luminal mientras los valores de P_L y P_{ti} se mantienen fijos, lo cual desplaza la curva P_{tm} - área transeccional hacia la izquierda, reflejando el máximo efecto cerca de la presión de cierre de la VAS (Figura N° 2). Las alteraciones en las fuerzas musculares de la VAS y la reducción de los volúmenes pulmonares que se dan durante el sueño, aumentan el colapso de la VAS y facilitan la limitación al flujo aéreo inspiratorio y las apneas e hipopneas obstructivas periódicas (Figura N° 3).

La Tabla N° 1 enumera los factores hasta hoy conocidos como relacionados con la fisiopatología de la apnea obstructiva del sueño (AOS).

* Jefe, Centro de Enfermedades del Sueño
Profesor Asociado de Medicina
Escuela de Medicina de la Universidad de Miami
Mount Sinai Medical Center
Miami Beach, Florida

** Médico Residente, Centro de Enfermedades del Sueño
División de Neumología y Cuidados Intensivos
Escuela de Medicina de la Universidad de Miami
Mount Sinai Medical Center
Miami Beach, Florida.

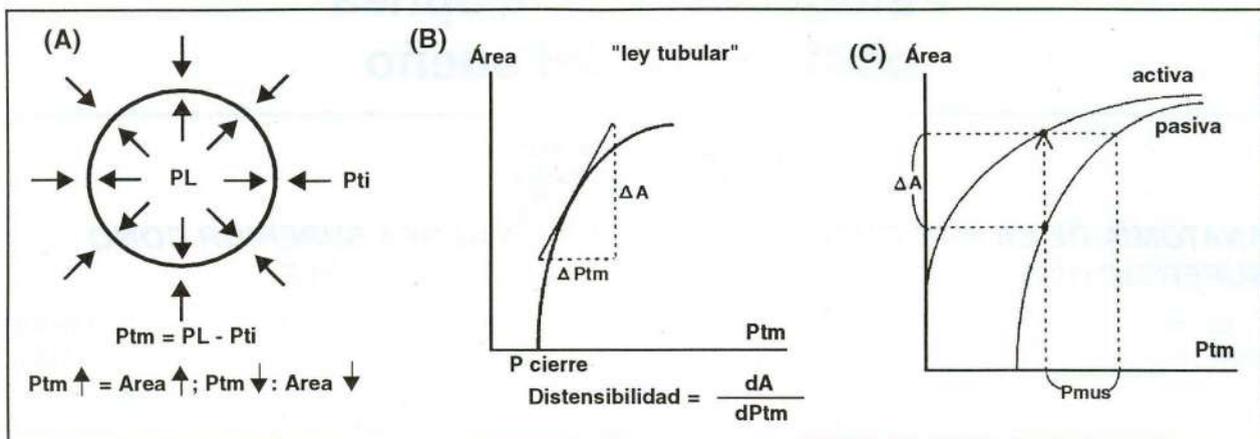


Figura N° 2: La teoría del balance de presiones y la ley tubular de la vía aérea superior son ilustradas. En la figura 2A La presión transmural (P_{tm}) se define como la presión intra-luminal (P_l) menos la presión del tejido circundante (P_{ti}). La figura 2B ilustra la relación entre la P_{tm} y el área trans-seccional del tubo colapsable (A) y define la distensibilidad como el gradiente de esta relación (dA/dP_{tm}). En la figura 2C se ilustra la contracción de los músculos dilatadores de la vía aérea superior como resultado de una modificación a la ley tubular mientras P_{tm} se mantiene constante.

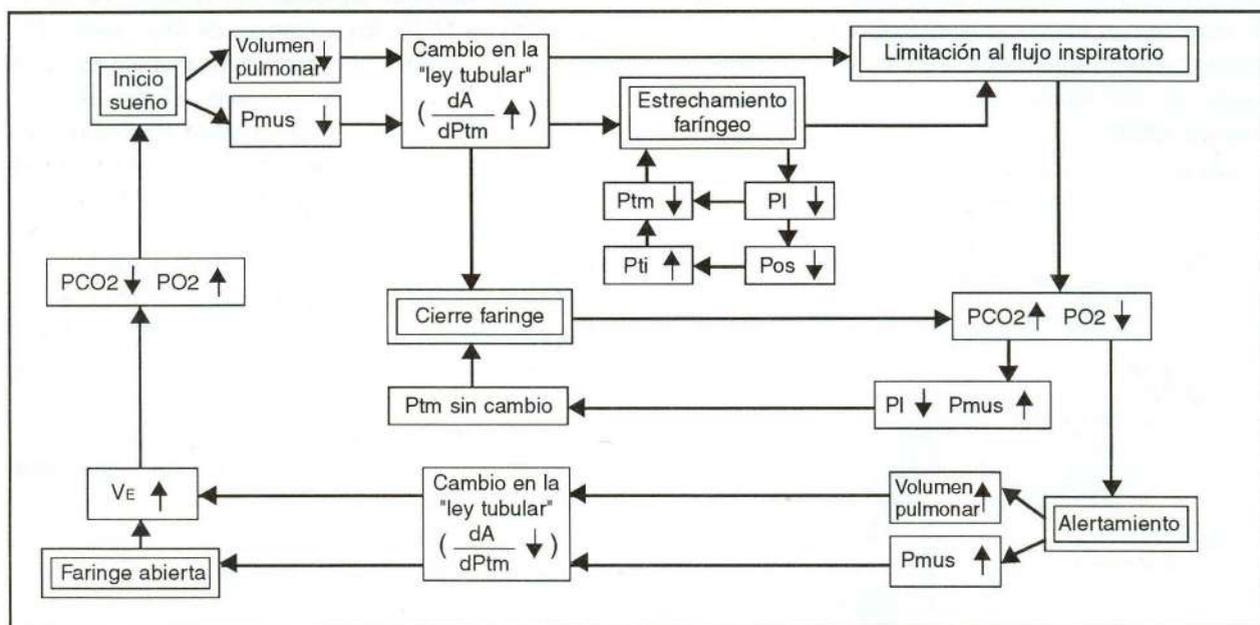


Figura N° 3: Ilustración esquemática de la secuencia de eventos que lleva a oclusión periódica de la vía aérea superior en la apnea obstructiva del sueño. P_{mus} , presión muscular; dA/dP_{tm} , distensibilidad de la vía aérea superior; P_l , presión intraluminal; P_{ti} , presión del tejido circundante; P_{DS} , presión distal.

INFLUENCIAS NEUROMUSCULARES EN LA FUNCIÓN DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR

Se reconoce ahora, que el grado de apertura faríngea es parcialmente atribuible a influencias del comportamiento neuromuscular. El sistema nervioso central coordina la apertura de la VAS durante la deglución y el habla, de esta manera sólo permi-

te el cierre transitorio de la misma. El flujo de aire hacia los pulmones requiere una activación coordinada de la VAS, músculos torácicos y músculos diafragmáticos. El análisis de la VAS y actividad electromiográfica del diafragma durante la inspiración, demuestra que la activación de la vía aérea precede de la actividad diafragmática por 0.2 segundos^{15,16}. La contracción de los músculos dilatadores de la VAS es, por tanto, anterior en tiempo al flujo inspi-

ratorio, lo cual permite tensar e incrementar la apertura faríngea, manteniéndola permeable durante su exposición a las fuerzas de succión que acompañan la inspiración. En sujetos sanos y despiertos, la relajación muscular durante respiración por presión negativa tiende a reducir la VAS en tamaño o cerrarla, presumiblemente debido al desacoplamiento de la vía aérea superior y la actividad muscular diafragmática.

- **Consideraciones neuromusculares faríngeas**

Alteraciones producidas por el sueño en la activación neuromuscular respiratoria

Alteraciones reflejas de la activación respiratoria

Mayor distensibilidad faríngea

Contracción desproporcionada de músculos respiratorios

Retraso en la activación temprana de músculos faríngeos

Efectos de la privación de sueño en el tono motor de la VAS.

- **Consideraciones anatómicas faríngeas**

Obesidad

Macroglosia

Anormalidades estructurales cráneo-faciales

- **Consideraciones misceláneas**

Efecto de género

Postura e influencias gravitacionales

Fuerzas de adherencia de superficie

Factores vasomotores

Pérdida temporal de la potenciación post-estimulatória

Alteraciones del ritmo circadiano de secreción de citocinas

Obstrucción nasal

Tabla Nº 1. Factores implicados en la fisiopatología de la AOS.

Los músculos geniogloso, geniohioideo, esternohioideo, tensor del velo palatino y pterigoideos mediales tienden a producir movimientos ventrales de la lengua, paladar blando y mandíbula, cuando son activados por la fase inspiratoria de la respiración^{8,17}. En perros anestesiados, la estimulación de los nervios hipoglosos mejora el grado de apertura faríngea dilatándola y tensando sus paredes¹⁸. Se ha comprobado que la estimulación eléctrica submental de los músculos de la VAS, acorta y reduce en número las apneas obstructivas e hipopneas en humanos con AOS; sin embargo, el efecto pareciera estar mediado por micro-despertares que inducen estas estimulaciones¹⁹. Factores químicos y no químicos pueden contribuir al reclutamiento de un músculo

lo aislado de la vía aérea superior, como lo es el geniogloso^{20,21}. La contribución exacta en el grado de apertura de la VAS conferida por la contracción o relajación de un músculo aislado es actualmente desconocida. La contracción de los músculos dilatadores de la VAS desplaza la curva de relación de P_{tm} - área transeccional, hacia la izquierda (Figura Nº 2). Sin embargo, no es posible estimar la magnitud del cambio en dA/dP_{tm} porque los músculos son interdependientes y modificaciones de la cabeza y posición mandibular, alteran la relación distanciatensión de los mismos, modificando de esta manera la fuerza muscular producida por una cantidad específica de activación neurológica^{22,23}. Durante el sueño, la actividad respiratoria tónica y fásica de los músculos de la VAS, está algo reducida y el dA/dP_{tm} aumenta^{24,25}, en contraste con la actividad diafragmática, la cual parece estar preservada, tanto en humanos normales como en aquellos con AOS²⁶. El resultado neto favorece el estrechamiento de la farínge durante el sueño. Mientras la apertura de la VAS disminuye, se da un mayor descenso de la PL debido a la conversión de energía potencial en energía cinética, al incrementarse la velocidad del gas cuando éste pasa por el segmento estrechado de la vía aérea. La pérdida de fuerzas musculares y el decremento de PL conducen eventualmente a la limitación al flujo aéreo inspiratorio y/o oclusión completa de la VAS.

Mathew y colegas han demostrado un aumento en la activación neuromuscular de la VAS, como respuesta normal al aumento de negatividad de la presión intrapleural^{27,28}. La eliminación del reflejo vagal que limita la inspiración por medio de mecanorreceptores parenquimatosos pulmonares produjo un incremento en la activación neurológica del músculo geniogloso en gatos descerebrados²⁹. Estas reacciones reflejas pueden ser producidas, potencialmente, como respuesta a una oclusión en la vía aérea superior y podrían jugar un papel importante en la terminación de las apneas e hipopneas durante el sueño.

Los ronquidos, o cualquier otro traumatismo de la VAS asociado con el cierre repetitivo de la misma, podrían inducir cambios neuropáticos locales y facilitar el desarrollo de la AOS³⁰. Una vez se da la oclusión de la VAS, el despertar es usualmente necesario para restaurar la permeabilidad faríngea.

La privación de sueño, por sí sola, puede suprimir la función motora de la VAS durante el sueño³⁰. En general, agentes farmacológicos que deprimen el sistema nervioso central tienden, también, a disminuir el rendimiento motor de los músculos faríngeos³¹. Anestésicos tópicos aplicados en la vía aérea superior incrementan la frecuencia de apneas e hipopneas obstructivas relacionadas al sueño, tal vez por mecanismos reflejos aún no bien definidos³². Una lista de agentes farmacológicos comúnmente usados que facilitan la oclusión de la VAS durante el sueño, puede apreciarse en la Tabla N° 2.

El concepto de que mecanismos neuromusculares dependientes del comportamiento juegan un papel importante en la AOS, es ejemplificado por la observación que la oclusión de la VAS solamente se produce durante el sueño. Sin embargo, actualmente se desconoce si pacientes con AOS exhiben, en un grado mayor a lo normal, una depresión de la actividad neuromuscular de la VAS durante el sueño.

- Etanol
- Opioides
- Benzodiazepinas
- Imidazopiridinas
- Anestésicos sistémicos
- Anestésicos tópicos

Tabla N° 2. Agentes farmacológicos que pueden empeorar la AOS.

FACTORES ANATÓMICOS

La noción de que factores anatómicos influyen en el grado de apertura de la VAS en la AOS es sustentada por la observación que aumentos o pérdidas de peso corporal, tienden a empeorar o mejorar la frecuencia de apneas o hipopneas del sueño, respectivamente³³⁻³⁸. El área de la VAS rodeada por la rama mandibular, al igual que el volumen de adiposidad y tejido muscular que rodean la faringe en pacientes con AOS, correlaciona con la frecuencia de apneas e hipopneas³⁸⁻⁴⁰. El aumento de peso puede comprometer la permeabilidad de la VAS al incrementar la masa y volumen de los tejidos blandos que rodean el lumen faríngeo, mediante un aumento de la Pti⁴¹. La capacidad de colapso de la VAS puede ser influenciada indirectamente, por disminuciones en los volúmenes pulmonares y cam-

bios en la presión venosa central que se ven en casos de obesidad^{42,43}. Los efectos acumulativos del incremento de peso corporal en la función de la VAS facilitan el cierre de la vía aérea pasiva, por medio de aumento en la Pti o alteraciones a la relación de dA/dPtm.

Sullivan y colaboradores^{44,45} midieron la presión de colapso de la VAS durante el sueño en sujetos normales, roncadores habituales y en un grupo con AOS diagnosticada previamente. Descubrieron que humanos normales podían resistir hasta -15 cm H₂O de presión antes de que ocurriera un cierre de la VAS. En el grupo de pacientes con AOS las presiones homólogas estaban en el rango de -3 cm H₂O con valores que a menudo eran positivos. Estas diferencias observadas se explican por alteraciones en la estructura de la VAS y sugieren que la presión de cierre pasivo faríngeo en humanos con AOS es mayor que lo normal. Brown y otros⁴⁶ han examinado la relación presión/área de la faringe en 13 pacientes con AOS y 7 sujetos de control, mientras estaban despiertos. La distensibilidad (*compliance*) faríngea específica fue de 0.036 cm H₂O⁻¹ y 0.094 cm H₂O⁻¹ en controles y pacientes con AOS, respectivamente. Resultados similares han sido reproducidos por otros investigadores^{44,46-49}.

Anormalidades estructurales de la VAS son comunes en los pacientes con AOS^{9,50,51}. Tales anomalías pueden ser demostradas funcionalmente con curvas de volúmen-flujo aéreo durante respiraciones corrientes y forzadas, en las cuales se puede demostrar oscilaciones en el flujo rápido, obstrucción extratorácica variable y, en el caso de las curvas generadas por respiraciones corrientes, un cambio relacionado con la postura (supina o erecta) en la porción terminal de la curva espiratoria⁵²⁻⁵⁷. Cine tomografía computarizada (Cine TAC) de la VAS se ha utilizado para registrar efectos de la respiración en el calibre de la VAS en humanos normales, sujetos roncadores leves y en pacientes con AOS⁵⁸. Las investigaciones demostraron un tamaño menor en la VAS y mayor tendencia al cierre al final de la espiración en pacientes con AOS. Mientras estas observaciones son conceptualmente consistentes con la teoría que postula a las anomalías estructurales como defecto primordial en la AOS, los datos fueron obtenidos en sujetos en estado de vigilia sin control de variables de activación

neuromusculares. Las diferencias observadas entre los sujetos con AOS y los normales pueden ser explicadas, tanto por factores estructurales como neuromusculares. Dado que los pacientes con AOS tienen activación supranormal de los músculos dilatadores de la VAS mientras están despiertos, se pudiese predecir aún mayores diferencias de tamaño en el lumen faríngeo en vigilia⁵⁹.

Estudios cefalométricos han demostrado anomalías craneofaciales en la mayoría de pacientes con AOS⁶⁰. La longitud del paladar blando, la posición del hueso hioides y el tamaño del espacio aéreo posterior, son de interés particular en la AOS. Utilizando imágenes de resonancia magnética, Shelton y colegas demostraron una correlación significativa entre apneas e hipopneas del sueño con el área comprendida entre las ramas mandibulares y la distancia entre la arcada dental y el borde posterior de la rama mandibular³⁹. Además, los sujetos con AOS tenían un acúmulo de tejido adiposo adyacente a la VAS. El volumen de tejido adiposo perifaríngeo guarda correlación con la frecuencia de apneas e hipopneas y la pérdida de peso corporal necesaria para la mejoría de la AOS, fue acompañada por una reducción en el volumen de dicho tejido graso. Algunos otros estudios han demostrado áreas faríngeas más pequeñas en pacientes con AOS que en poblaciones control (no incluido el peso)⁶¹⁻⁶⁴. Sin embargo, un estudio falló en demostrar una diferencia significativa de tamaño en la vía aérea, entre pacientes con AOS y los sujetos de control, comparados por edad y peso y en quienes la AOS fue excluida por un estudio polisomnográfico previo⁶⁵.

El comienzo del sueño está acompañado por un aumento en la resistencia supraglótica aún en sujetos normales^{26,66,67}. Dicha resistencia es mayor en pacientes afectados con AOS que en normales, durante el estado de vigilia y guarda relación proporcional con el aumento de edad en hombres, pero no en mujeres^{66,68}. Defectos respiratorios del sueño son más comunes en grupos en los que hay un aumento de la resistencia faríngea basal, como los sujetos obesos, masculinos y de edad avanzada.

En conclusión, la evidencia existente hasta la fecha, apoya el concepto de que son las anomalías estructurales y anatómicas de la VAS, presen-

tes en casos de AOS, las que juegan el papel principal en la patogénesis de la oclusión aérea durante el sueño. El grado exacto de participación de los factores anatómicos no puede ser determinado en forma precisa porque los datos existentes han sido obtenidos en sujetos despiertos y sin controlar por variables musculares.

FACTORES DE GÉNERO

El síndrome de AOS es mucho más prevalente en hombres que en mujeres; sin embargo, durante la vigilia las mujeres sanas presentan un área faríngea más pequeña que sus contrapartes masculinos⁶⁹. Lo que sucede es que los hombres tienen un cambio mayor en el tamaño de la VAS, en relación con los volúmenes pulmonares, un hecho consistente con la distribución genérica de la AOS.

Guilleminault y cols, compararon algunas características clínicas de mujeres y hombres con AOS de similar severidad y con estudios craneofaciales comparables. Encontraron que las mujeres con AOS eran mucho más obesas que sus contrapartes masculinos para una misma severidad del síndrome. Esto sugiere un cierto grado de protección, en forma de permeabilidad de la VAS durante el sueño, en las mujeres (Tabla N° 3)⁶. Popovic y White demostraron, en mujeres despiertas y sanas, una actividad muscular genioglosa aumentada, tanto en la respiración corriente como durante los incrementos en la resistencia inspiratoria, comparadas con sujetos del sexo opuesto⁷⁰. Parece ser que la VAS femenina es más estable y mejor adaptada para soportar las fuerzas que favorecen el colapso y que acompañan el dormir.

VARIABLE	MUJERES	HOMBRES	VALOR DE P
Edad (años)	48.5 (12.5)	48.7 (13.0)	NS
AHI	63.2 (31.1)	61.5 (28.1)	NS
PAS (mm)	4.8 (2.1)	5.0 (2.3)	NS
MP-H (mm)	25.5 (7.6)	24.7 (4.5)	NS
BMI (kg/m ²)	37.7 (7.4)	30.8 (4.5)	<0.001

Donde AHI es la frecuencia de apneas y/o hipopneas por hora; PAS en mm es el espacio aéreo posterior medido en un estudio cefalométrico; MP-H en mm es la distancia entre el hueso hioides y el plano mandibular medida en un estudio cefalométrico; BMI es el índice de masa corporal en kg/m² obtenido mediante la división del peso en kg por el cuadrado de la estatura en metros.

Tabla N° 3. Comparación de 27 mujeres con 27 hombres con AOS, apareados por edad, severidad de AOS y variables radiológicas craneo-faciales.

INFLUENCIAS POSTURALES Y GRAVITACIONALES

Los pacientes afectados con AOS, frecuentemente, tienen peores índices de apneas e hipopneas mientras están en posición supina, que en ninguna otra postura^{71,72}. La gravedad y la postura, también juegan un papel importante en el aumento de resistencia supraglótica que ocurre con el sueño y en el tono muscular faríngeo de la vigilia^{21,73}. En roncodores habituales la resistencia supraglótica puede llegar a niveles mayores a 50 cm H₂O/L/sec⁷⁴. El decremento resultante de la PL va a condicionar un mayor colapso aéreo. Usando electromiografía diafragmática, Takasaki y colegas, estimaron los efectos de la gravedad en la resistencia de la VAS, a bordo de una misión espacial de corta duración. La conclusión fue que las fuerzas gravitacionales juegan un papel más importante que la atonía muscular faríngea en el incremento de la resistencia aérea que ocurre al dormir⁷³.

FUERZAS DE ADHERENCIA DE SUPERFICIE

El colapso de la VAS está acompañado por el adosamiento de las paredes faríngeas opuestas y por las fuerzas de adherencia que se establecen entre éstas. Estas fuerzas tienen que ser vencidas para poder restablecer la permeabilidad faríngea⁴⁵.

FACTORES VASCULARES

Cambios vasomotores a nivel faríngeo pueden modificar las propiedades mecánicas de la VAS y teóricamente, afectar el flujo aéreo durante el sueño⁷⁵. Experimentos diseñados para medir la perfusión de la VAS en humanos dormidos son técnicamente muy difíciles de llevar a cabo y no han sido informados hasta la fecha. Sin embargo, en sujetos normales despiertos, agentes farmacológicos que son demostrados vasodilatadores y vasoconstrictores a nivel de la VAS, no dieron muestras de alterar la relación presión estática-volumen de la VAS⁷⁶. Las propiedades dinámicas de la VAS si pueden ser influenciadas por agentes vasoconstrictores aplicados tópicamente⁷⁷.

PÉRDIDA TEMPORAL DE LA POTENCIACIÓN POST-ESTIMULATORIA

El cese abrupto del estímulo respiratorio está acompañado por una reducción gradual de los im-

pulsos nerviosos a niveles pre-estimulatorios, sin llegar por debajo de éstos. Este fenómeno es llamado "potenciación post-estimuladora". En algunos sujetos con AOS este tipo de potenciación durante un breve período de hipoxia se ve mermado. Esta situación puede, en teoría, desestabilizar la vía aérea y facilitar apneas⁷⁸.

RITMOS CIRCADIANOS DE HORMONAS CITOCINAS

Investigaciones sobre la secreción circadiana de citocinas en pacientes con AOS demuestran una alteración significativa en la secreción del factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-alfa)⁷⁹. Variaciones circadianas de interleucina-1, interleucina-6, gama-interferón y las hormonas cortisol y melatonina no diferirían entre los controles y sujetos con AOS. Tres meses de terapia con presión aérea positiva nasal continua (NCPAP) no lograron demostrar una normalización en los ritmos de secreción del FNT-alfa, lo que sugiere que esta citocina TNF puede estar relacionada con la fisiopatología de la AOS.

INFLUENCIAS NASALES EN LA PERMEABILIDAD FARÍNGEA

El flujo aéreo a nivel nasal puede tener un papel estimulador en la respiración durante el sueño. Se sabe, también, que durante el sueño MOR la resistencia aérea nasal se incrementa y el flujo disminuye^{80,81}. Está demostrado que anomalías de la cavidad nasal, tales como la desviación del septum, exacerban las anomalías respiratorias del sueño^{9,82-84}. La corrección quirúrgica de obstrucciones nasales, ha sido efectiva en revertir, en casos seleccionados, las anomalías respiratorias del sueño. En un esfuerzo por sobrepasar la resistencia nasal, la presión pleural se negativiza aún más, condicionando de tal modo un mayor colapso faríngeo. La resistencia aérea nasal es mucho mayor a la oral en sujetos despiertos; sin embargo, las observaciones de Olsen y colegas sugieren que, en humanos dormidos, la resistencia aérea oral excede a la nasal. Posiblemente, la razón de este fenómeno sea que la cavidad nasal es rígida y no depende de factores neuromusculares, a diferencia de la cavidad oral⁸⁵.

CONCLUSIÓN

El ciclo de eventos detallado en la figura 3 ilustra la potencial relación entre el comportamiento

humano y la VAS en su condición de estructura tubular colapsable. La evidencia acumulada hasta la fecha sostiene que la oclusión aérea periódica que caracteriza el sueño de los pacientes con AOS, puede explicarse por alteraciones en la anatomía de la vía aérea superior, las cuales facilitan el colapso de la farínge, participando además, factores de control neuromuscular. Los efectos combinados de anomalías en la función y en la estructura de la VAS de pacientes con el síndrome de AOS, alteran el balance de fuerzas a las que se ve sujeta la farínge de tal modo que las que favorecen el colapso predominan sobre las que favorecen la distensión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Progress in Brain Research* 1965; 18: 140-59.
2. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977; 63: 348-58.
3. Simmons FB. "How I do it"--head and neck. Tracheotomy in obstructive sleep apnea patients. *Laryngoscope* 1979; 89:1702-3.
4. Guilleminault C, Simmons FB, Motta J, Cumiskey J, Rosekind M, Schroeder JS, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long-term follow-up experience. *Arch Intern Med* 1981; 141: 985-8.
5. Dayal VS, Braig F. Tracheotomy in longterm management of sleep apnea. *J Otolaryngol* 1981; 10: 273-7.
6. Guilleminault C, Quera Salva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988; 93:104-9.
7. Chaban R, Cole P, Hoffstein V. Site of upper airway obstruction in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1988; 98:641-7.
8. Remmers JE, DeGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44:931-8.
9. Kuna ST, Remmers JE. Neural and anatomic factors related to upper airway occlusion during sleep. *Med Clin North Am* 1985; 69:1221-42.
10. Sullivan CE, Issa FG. Obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1985; 6: 633-50.
11. Sullivan CE, Issa FG. Pathophysiological mechanisms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1980; 3:235-46.
12. Hugel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986; 61:1403-9.
13. Shepard JW, Thawley SE. Localization of upper airway collapse during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1350-5.
14. Isono S, Morrison DL, Launois SH, Feroah TR, Whitelaw WA, Remmers JE. Static mechanics of the velopharynx of patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1993; 1: 148-54.
15. Strohl KP, Chemicack NS, Gothe B. Physiologic basis of therapy for sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 791-802.
16. van Lunteren E, Strohl KP. The Muscles of the Upper Airways. In: Widdicombe D, editor. *The Upper Airways*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986:171-88.
17. Anch AM, Remmers JE, Sauerland EK, deGroot WJ. Oropharyngeal patency during waking and sleep in the Pickwickian syndrome: Electromyographic activity of the tensor veli palatini. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1981; 21: 317-30.
18. Oliven A, Odeh M, Schnall RP. Improved Upper Airway Patency Elicited by Electrical Stimulation of the Hypoglossus Nerve. *Respiration* 1996; 63:213-6.
19. Edmonds LC, Daniels BK, Stanson AW, Sheedy PF, 3d, Shepard JW, Jr. The effects of transcutaneous electrical stimulation during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 4:1030-6.
20. Okabe S, Chonan T, Hida W, Satoh M, Kikuchi Y, Takishima T. Role of chemical drive in recruiting upper airway and inspiratory intercostal muscles in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 1: 190-5.
21. Douglas NJ, Jan MA, Yildirim N, Warren PM, Drummond GB. Effect of posture and breathing route on genioglossal electromyogram activity in normal subjects and in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 5:1341-5.
22. Morikawa S, Safar P, DeCarlo J. Influence of the head-jaw position upon upper airway patency. *Anesthesia* 1981; 22: 265-70.
23. Reed WR, Roberts JL, Thach BT. Factors influencing regional patency and configuration of the human infant upper airway. *J Appl Physiol* 1985; 58:635-44.
24. Berger RJ. Tonus of extrinsic laryngeal muscles during sleep and dreaming. *Science* 1961; 134: 840.
25. Sauerland EK, Orr WC, Hairston LE. EMG patterns of oropharyngeal muscles during respiration in wakefulness and sleep. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1981; 21: 307-16.
26. Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL, Levison H, Bryan AC. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol* 1983; 54: 773-7.
27. Mathew OP, Abu-Osba YK, Thach BT. Influence of upper airway pressure changes on genioglossus muscle respiratory activity. *J Appl Physiol* 1982; 52: 438-44.
28. Mathew OP. Upper airway negative-pressure effects on respiratory activity of upper airway muscles. *J Appl Physiol* 1984; 56: 500-5.
29. Kuna ST. Inhibition of inspiratory airway motorneuron activity by phasic volume feedback. *J Appl Physiol* 1986; 60:1373-9.
30. Leiter JC, Knuth SL, Bartlett DJ. The effect of sleep deprivation on activity of the genioglossus muscle. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 1242-5.
31. Krol RC, Knuth SL, Bartlett D. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 247-50.
32. Chadwick GA, Crowley PJ, Fitzgerald MX, O'Regan RG, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea following topical oropharyngeal anesthesia in loud snorers. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 810-3.
33. Browman CP, Sampson MG, Yolles SF, Gujavarty KS, Weiler SJ, Walsleben JA, et al. Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest* 1984; 85: 435-8.

34. Harman EM, Wynne JW, Block AJ. The effect of weight loss on sleep-disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Chest* 1982; 82: 291-4.
35. Peiser J, Lavie P, Ovnat A, Charuzi I. Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery. *Ann Surg* 1984; 199:112-5.
36. Charuzi I, Lavie P, Peiser J, Peled R. Bariatric surgery in morbidly obese sleep-apnea patients: short-and long-term follow-up. *Am J Clin Nutr* 1992; 2 Suppl: 594S-6S.
37. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 494-8.
38. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 2: 462-6.
39. Shelton KE, Gay SB, Hollowell DE, Woodson H, Suratt PM. Mandible enclosure of upper airway and weight in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 1: 195-200.
40. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper Airway and Soft Tissue Anatomy in Normal Subjects and Patients with Sleep-Disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1673-89.
41. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989; 2: 613-22.
42. Rubinstein I, Hoffstein V, Bradley TD. Lung volume-related changes in the pharyngeal area of obese females with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1989; 2:344-51.
43. Shepard JW, Pevernagie DA, Stanson AW, Daniels BK, Sheedy PF. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 250-4.
44. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Saunders NA. Pathophysiology of sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. *Sleep and Breathing*. New York: Marcel Dekker, 1984: 299-364.
45. Issa FG, Sullivan CE. Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1984; 57: 520-7.
46. Brown IG, Bradley TD, Phillipson EA, Zamel N, Hoffstein V. Pharyngeal compliance in snoring subjects with and without obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 211-5.
47. Rivlin J, Hoffstein V, Kalbfleisch J, McNicholas W, Zamel N, Bryan AC. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:355-360.
48. Browman CP, Mitler MM. Hypersomnia and the perception of sleep-wake states: some preliminary findings. *Percept Mot Skills* 1988; 66: 463-70.
49. Smith PL, Wise RA, Gold AR, Schwartz AR, Permutt S. Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1988; 64: 789-95.
50. Wilms D, Popovich J, Conway W, Fujita S, Zorick F. Anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91:595-6.
51. Colmenero C, Esteban R, Albarino AR, Colmenero B. Sleep apnoea syndrome associated with maxillofacial abnormalities. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 94-100.
52. Tammelin BR, Wilson AF, Borowiecki BB, Sassin JF. Flow-volume curves reflect pharyngeal airway abnormalities in sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 712-5.
53. Haponik EF, Smith PL, Kaplan J, X. Flow-volume curves and sleep-disordered breathing: therapeutic implications. *Thorax* 1983; 38: 609-15.
54. Haponik EF, X, Allen RP, Smith PL, Kaplan J. Abnormal inspiratory flow-volume curves in patients with sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 571-4.
55. Shepard JW, Burger CD. Nasal and oral flow-volume loops in normal subjects and patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1288-93.
56. Shore ET, Millman RP. Abnormalities in the flow-volume loop in obstructive sleep apnoea sitting and supine. *Thorax* 1984; 39: 775-9.
57. Kayaleh RA, Dutt A, Khan A, Wilson AF. Tidal breath flow-volume curves in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1372-7.
58. Schwab RJ, Gefter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993; 5: 1385-400.
59. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992; 5:1571-9.
60. Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1983; 6: 303-11.
61. Suratt PM, Dee P, Atkinson RL, Armstrong P, Wilhoit SC. Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:487-92.
62. Haponik EF, Smith PL, Bohlman ME, Allen RP, Goldman SM, X. Computerized tomography in obstructive sleep apnea. Correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 221-6.
63. Osebold JW, Owens SL, Zee YC, Dotson WM, LaBarre DD. Immunologic alterations in the lungs of mice following ozone exposure: changes in immunoglobulin levels and antibody-containing cells. *Arch Environ Health* 1979; 34: 258-65.
64. Sharp JT, Druz WS, Kondragunta VR. Diaphragmatic responses to body position changes in obese patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 32-7.
65. Stauffer JL, Zwillich CW, Cadieux RJ, Bixler EO, Kales A, Varano LA, et al. Pharyngeal size and resistance in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 623-7.
66. Anch AM, Remmers JE, Bunce H. Supraglottic airway resistance in normal subjects and patients with occlusive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1158-63.
67. Hudge DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984; 56: 133-7.
68. White DP, Lombard RM, Cadieux RJ, Zwillich CW. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age, and obesity. *J Appl Physiol* 1985; 58: 365-71.

69. Brooks LJ, Strohl KP. Size and mechanical properties of the pharynx in healthy men and women. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1394-7.
70. Popovic RM, White DP. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 725-31.
71. Demirozu MC, Razzetti A, Gazeroglu HB, Diaz T, Kiel M, Chediak AD. Sleep body position influences apnea frequency and duration in obese and nonobese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Research* 1991; 302 Abstract.
72. Cartwright RD, Diaz F, Lloyd S. The effects of sleep posture and sleep stage on apnea frequency. *Sleep* 1991; 14: 351-3.
73. Takasaki Y, Kamio K, Okamoto M, Ohta Y, Yamabayashi H. Changes in diaphragmatic EMG activity during sleep in space. *Am Rev Respir Dis* 1993; 612-7.
74. Skatrud JB, Dempsey JA. Airway resistance and respiratory muscle function in snorers during NREM sleep. *J Appl Physiol* 1985; 59: 328-35.
75. Wasicko MJ, Hutt DA, Parisi RA, Neubauer JA, Mezrich R, Edelman NH. The role of vascular tone in the control of upper airway collapsibility. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1569-77.
76. Chediak AD, Herzberg P, Kim H. Does vasomotion modify the static pressure-volume relationship of the upper airway in normal humans? *Sleep Research* 1996.
77. Wasicko MJ, Leiter JC, Erlichman JS, Strobel RJ, Bartlett D. Nasal and pharyngeal resistance after topical mucosal vasoconstriction in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1048-52.
78. Georgopoulos D, Giannouli E, Tsara V, Argiropoulou P, Patakas D, Anthonisen NR. Respiratory short-term post-stimulus potentiation (after-discharge) in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 5 Pt 1: 1250-5.
79. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1080-6.
80. Follenius M, Krieger J, Krauth MO, Sforza F, Brandenberger G. Obstructive sleep apnea treatment: peripheral and central effects on plasma renin activity and aldosterone. *Sleep* 1991; 3: 211-7.
81. Wheatley JR, Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. Influence of sleep on alae nasi EMG and nasal resistance in normal men. *J Appl Physiol* 1993; 75: 626-32.
82. Zwillich CW, Pickett C, Hanson FN, Weil JV. Disturbed sleep and prolonged apneas during nasal obstruction in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:158-60.
83. Lavie P, Gertner R, Zomer J, Podoohin L. Breathing disorders during sleep associated with "microarousals" in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 1981; 92: 529-33.
84. McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, Zamel N, Rutherford R, Griffin D, et al. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 625-8.
85. Olsen KD, Kern EB. Nasal influences on snoring and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1095-1105.

Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas*

Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas**

En 1978 un pequeño grupo de editores de revistas de medicina general se reunió informalmente en Vancouver, Columbia Británica, con el fin de establecer guías para el formato de los manuscritos enviados a revistas. Dicho grupo llegó a ser conocido posteriormente como el Grupo Vancouver. Sus requisitos, que incluían los formatos de referencias bibliográficas desarrollados por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, fueron publicados por primera vez en 1979. El Grupo de Vancouver se expandió y evolucionó hasta convertirse en el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, el cual se reúne anualmente y ha publicado, con ésta, cinco ediciones de los Requisitos Uniformes para los manuscritos enviados a Revistas Biomédicas. Con el paso del tiempo han ido surgiendo temas que van más allá de la preparación de los manuscritos. Algunos de éstos se analizan en la presente edición de los Requisitos Uniformes, otros han sido abordados en declaraciones separadas, publicadas en diversas revistas científicas.

Esta quinta edición (1997), es un esfuerzo por reorganizar y reescribir la cuarta edición, para aumentar su claridad y abordar ciertas preocupaciones con respecto a los derechos, la privacidad, la descripción de los métodos y otros asuntos. El contenido total de los Requisitos Uniformes para los Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas pue-

de ser reproducido con propósitos educativos sin ánimo de lucro y sin tener en cuenta los derechos de autor; el comité recomienda impulsar la distribución de este material.

A las publicaciones que hayan acordado utilizar los Requisitos Uniformes (más de 500) se les solicita citar, en sus instrucciones a los autores, el documento de 1997.

Es importante hacer énfasis en lo que los presentes requisitos implican y lo que no implican.

En primer lugar, son instrucciones para los autores sobre cómo preparar los manuscritos, no son instrucciones para los editores sobre el estilo de la publicación (sin embargo, en muchas revistas han tomado de ellos los elementos para sus estilos de publicación).

En segundo lugar, si los autores preparan sus manuscritos con base en el estilo especificado en estos requisitos, los editores de las publicaciones participantes no devolverán los manuscritos para modificaciones en el estilo antes de considerarlos para publicación. Durante el proceso de edición, sin embargo, las publicaciones pueden modificar los manuscritos aceptados para que estén de acuerdo con los detalles de su estilo particular de publicación.

En tercer lugar, los autores que envíen manuscritos a una revista participante, no deben prepararlos de acuerdo con el estilo particular de la revista en cuestión, sino ceñirse a los Requisitos Uniformes.

Por lo demás, los autores deben ceñirse a las "Instrucciones a los Autores" de la revista en cuestión con respecto a los tópicos apropiados para publicación y a los tipos de manuscritos que pueden ser enviados (por ejemplo: artículos originales, revisiones o informes de casos). Fuera de esto, es probable que las instrucciones a los autores de la revista contengan otros requisitos exclusivos para dicha revista, tales como el número requerido de copias del manuscrito, los idiomas aceptables, la longitud de los artículos y las abreviaturas aceptadas.

* *Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas. Acta Med Colomb 1997; 22: 199-211. Traducido por el Dr. Eugenio Matijasevic, Redactor Asistente Acta Médica Colombiana. Santa Fe de Bogotá. Reproducción con autorización, versión en español del International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.*

** *Los miembros del Comité Internacional de los Editores de Revistas Biomédicas son: Linda Hawers Clever, Western Journal of Medicine; Louis Ann Colaiaanni, US 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 Ilegeforening; Richard G. Robinson, New Zeland 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; and Patricia Woolf, Princeton University.*

Se espera que en sus instrucciones a los autores las revistas participantes hagan constar que sus requisitos se encuentran en concordancia con los Requisitos Uniformes a Revistas Biomédicas y que citen una versión ya publicada de los mismos.

ASPECTOS A CONSIDERAR ANTES DE ENVIAR UN MANUSCRITO

Publicación redundante o duplicada

Publicación redundante o duplicada es la publicación de un manuscrito que, en lo esencial, se superpone con otro ya publicado.

Los lectores de fuentes periódicas de primera mano merecen poder confiar en que lo que están leyendo es original, a menos que exista una declaración precisa de que el artículo en cuestión es una reimpresión, bien sea por decisión del autor o del editor. La adopción de esta posición se basa en las leyes internacionales sobre derechos de autor, la conducta ética y el empleo eficaz de los recursos con respecto a los costos.

La mayoría de las publicaciones no aceptan artículos sobre trabajos que previamente han sido informados, incluso en parte, en otra publicación, y tampoco aceptan artículos cuyo material ya está contenido en otra publicación, ni artículos que han sido enviados o aceptados para publicación en otra revista bien sea impresa o en medios electrónicos.

Este principio, sin embargo, no prohíbe que una revista considere para publicación un artículo rechazado por otra revista o el informe completo de un trabajo luego de la publicación de un informe preliminar, tal como un resumen o un cartel exhibido para los colegas en una reunión profesional. Tampoco prohíbe que las revistas consideren para publicación un manuscrito que haya sido presentado en una reunión científica pero que no haya sido publicado en forma completa o que está siendo considerado para publicación en los resúmenes de un congreso o en un formato similar. Los informes de prensa de reuniones científicas por lo general no se consideran como contravenciones a esta regla, pero tales informes no deben ser ampliados mediante datos adicionales o copias de las tablas y las ilustraciones.

Al enviar un manuscrito, el autor debe siempre declarar de manera específica al editor si previa-

mente ha realizado envíos o informes del mismo trabajo o de un trabajo muy similar que pudieran ser tomados como publicación redundante o duplicada. El autor debe, además, alertar al editor con respecto a si su trabajo incluye temas con respecto a los cuales ya ha publicado informes previos. Cualquier trabajo de tal naturaleza debe ser mencionado y referenciado en el nuevo manuscrito y se deben incluir copias de tal material junto con el trabajo enviado, con el fin de ayudar al editor a tomar una decisión sobre cómo manejar el asunto.

En aquellos casos en los que se intente llevar a cabo una publicación redundante o duplicada o en los que ésta ocurra sin tal notificación, los autores deben atenerse a que se tomen acciones editoriales, por lo menos el rechazo fulminante del manuscrito enviado. Si el editor no tiene conocimiento de las violaciones a esta norma, pero el artículo ya fue publicado, se publicará en una edición posterior de la revista, una nota con respecto a la publicación redundante o duplicada con o sin la aprobación o una nota aclaratoria por parte del autor.

La difusión preliminar, por lo general a los medios de información pública, de la información científica contenida en un manuscrito que ya ha sido aceptado para publicación pero que aún no ha sido publicado viola las normas de muchas revistas. En algunos pocos casos y sólo mediante un arreglo previo con el editor, es posible aceptar la difusión preliminar de datos científicos, como por ejemplo si se trata de una emergencia en salud pública.

Publicaciones secundarias aceptables

Las publicaciones secundarias son justificables y pueden ser benéficas, en el mismo o en otro idioma y especialmente en otros países, siempre y cuando se reúnan las siguientes condiciones:

- Los autores deben haber recibido aprobación de los editores de ambas revistas; el editor encargado de la publicación secundaria debe tener una fotocopia, un reimpreso o el manuscrito de la versión original.
- La prioridad de la publicación original debe ser respetada por un intervalo de publicación de al menos una semana (a menos que, específicamente, se lleve a cabo una negociación diferente entre ambos editores).

- El material para publicación secundaria debe estar dirigido a un grupo diferente de lectores y, en tal caso, podría ser suficiente una versión abreviada.
- La versión secundaria debe reflejar de manera fidedigna los datos y las interpretaciones de la versión original.
- En el pie de página de la página del título de la versión secundaria se debe informar a los lectores y a las agencias de documentación que el artículo ya ha sido publicado íntegra o parcialmente en otra revista y se debe, así mismo, consignar la referencia primaria. Un posible pie de página diría: "Este artículo se basa en un estudio ya publicado en (título de la revista con referencias completas)".

El permiso para tal publicación secundaria debe ser libre de costos.

Protección del derecho de los pacientes a la privacidad

Los pacientes tienen derecho a la privacidad y esta norma no debe ser infringida sin su conocimiento informado. No se debe publicar información que permita identificar a los pacientes en descripciones escritas, fotografías y árboles genealógicos, a menos que la información sea esencial para los propósitos científicos y el paciente (o el padre o el tutor legal) autorice por escrito su publicación. El consentimiento informado requiere, en este sentido, que el paciente lea el manuscrito tal como va a ser publicado.

Se deben omitir todos los detalles que permitan identificar al paciente si no son esenciales, pero los datos del paciente nunca deben ser alterados o falsificados en un intento por mantener el anonimato. El anonimato completo es difícil de conseguir, y si existen dudas, debe obtenerse consentimiento del paciente. Por ejemplo, la costumbre de enmascarar la región de los ojos en las fotografías de los pacientes es un método inadecuado de protección del anonimato.

El requisito del consentimiento informado debe ser incluido en la revista en las instrucciones a los autores y cuando se obtenga el consentimiento informado se debe indicar dicha circunstancia en el artículo publicado.

REQUISITOS PARA EL ENVÍO DE MANUSCRITOS

Resumen de los requisitos técnicos

- Todas las secciones del manuscrito deben ir a doble espacio.
- Cada sección o componente debe comenzar en una nueva página.
- Se debe mantener la siguiente secuencia: página del título, resumen y palabras claves, texto, agradecimientos, referencias, tablas (cada una en una página separada), leyendas.
- Las ilustraciones no deben ser mayores de 203 x 204 mm.
- Se deben incluir los permisos para reproducir material previamente publicado o para utilizar ilustraciones que permitan identificar a los pacientes.
- Se deben incluir los permisos sobre derechos de autor u otros formatos.
- Se debe enviar el número requerido de copias en papel.
- Se deben guardar copias de todo el material enviado.

Preparación del manuscrito

El texto de los artículos sobre observaciones y experimentos se divide por lo general, pero no necesariamente, en secciones con los títulos de Introducción, Métodos, Resultados y Discusión. Los artículos más largos pueden necesitar subtítulos en algunas secciones, especialmente en las de Resultados y Discusión, con el fin de aclarar su contenido. Es probable que otros tipos de artículos, tales como los informes de casos, las revisiones y los editoriales requieran un formato distinto. En este caso, los autores deben consultar a cada revista en particular para explicaciones más detalladas.

El manuscrito debe enviarse impreso o mecanografiado en papel Bond blanco de 216 x 270 mm o en el formato ISO A4 (212 x 297 mm), con márgenes de por lo menos 25 mm. Debe ir mecanografiado o impreso solamente en un lado del papel. Se debe usar doble espacio a todo lo largo del artículo, incluyendo la página del título, el resumen, el texto, los agradecimientos, las referencias, las tablas individuales y las leyendas.

Las páginas deben numerarse de manera consecutiva comenzando con la página del título. El número de la página debe ir a la derecha de cada una, bien sea en la parte superior o inferior.

Manuscritos en disquetes

Para los artículos próximos a una aceptación final, algunas revistas solicitan a los autores que envíen una copia en un formato electrónico (un disquete); dichas publicaciones pueden aceptar una gran variedad de formatos de procesadores de palabras o archivos de texto (ASC II).

Al remitir disquete los autores deben:

- Asegurarse de incluir una versión impresa del artículo que se encuentra en el disquete.
- Colocar en el disquete únicamente la última versión del manuscrito.
- Denominar claramente el archivo.
- Rotular el disquete con el formato y con el nombre del archivo.
- Consignar la información pertinente con respecto al hardware y al software utilizados.

Los autores deben consultar las instrucciones a los autores de la revista con respecto a formatos aceptables, convenciones para denominación de los archivos, número de copias a ser enviadas y otros detalles.

Página del título

La página del título debe contener: 1) el título del artículo, el cual debe ser conciso pero informativo; 2) el nombre por el cual es conocido cada autor con su principal grado académico y afiliación institucional; 3) el nombre del departamento o departamentos y la institución o instituciones a las cuales debe ser atribuido el trabajo; 4) los desistimientos, si existe alguno; 5) el nombre y la dirección del autor responsable de la correspondencia con respecto al manuscrito; 6) el nombre y la dirección del autor a quien se le deben enviar las solicitudes de reimpresos o una declaración de que los autores no tendrán reimpresos disponibles; 7) las fuentes de apoyo en forma de becas, equipos, medicamentos, etc, y 8) el título resumido (de no más de 40 caracteres contando letras y espacios al pie de la página del título).

Autoría

Todas las personas designadas como autores deben reunir los merecimientos que implican la autoría. En este sentido, cada autor debe haber participado lo suficientemente en el trabajo como para asumir la responsabilidad pública con respecto al contenido del mismo.

Las consideraciones sobre la autoría deben basarse únicamente en contribuciones sustanciales a: 1) la concepción y el diseño o el análisis y la interpretación de los datos, 2) la planeación del artículo o la revisión crítica del mismo con respecto al contenido intelectual de importancia y 3) la aprobación final de la versión a ser publicada. Las condiciones 1, 2, y 3 deben ser reunidas por completo. La participación únicamente en la adquisición o sustentación de los datos recolectados no justifica la autoría. La supervisión general del grupo de investigación tampoco es suficiente para la autoría. Cualquier parte de un artículo que sea crítica para sus conclusiones principales debe ser responsabilidad de por lo menos un autor.

Los editores pueden solicitar a los autores que describan de qué manera contribuyó cada uno al artículo. Esta información puede ser publicada.

De manera cada vez más frecuente los estudios multicéntricos son atribuidos a un autor corporativo. Todos los miembros del grupo denominados como autores bien sea en la posición de autores debajo del título del artículo o en una nota al pie, deben reunir por completo los criterios ya establecidos para autoría. Los miembros del grupo que no reúnan dichos criterios deben aparecer con su permiso en una lista, bien sea en los agradecimientos o en un apéndice (ver agradecimientos).

El orden de autoría debe ser una decisión conjunta de los coautores. Debido a que dicho orden es asignado de maneras diferentes, su significado no puede ser deducido de manera adecuada a menos que sea establecido por los autores. Es posible en ciertos casos que los autores deseen explicar el orden de autoría en el pie de página. Para decidir el orden, los autores deben tener presente que muchas revistas limitan el número de autores listado en la tabla de contenidos y que la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Uni-

dos (NLM) solamente publica en Medline los primeros 24 autores más el último autor cuando hay más de 25 autores.

Resumen y palabras claves

La segunda página debe contener un resumen (de no más de 150 palabras para los resúmenes no estructurados o de 250 palabras para resúmenes estructurados). El resumen debe establecer los propósitos del estudio o de la investigación, los procedimientos básicos (selección de los sujetos de estudio o de los animales de laboratorio, métodos observacionales o analíticos), hallazgos principales (aportando datos específicos y su significación estadística si es posible) y las conclusiones principales. Se debe hacer énfasis en los aspectos importantes y novedosos de las observaciones o del estudio.

Debajo del resumen, los autores deben anotar e identificar como tales tres a diez palabras claves o frases cortas que ayudarán a indizar el artículo y que pueden ser publicadas con el resumen. Se deben utilizar los términos del índice de encabezamientos médicos (MeSH) del Index Medicus y si no existen términos disponibles en el MeSH, debido a que los términos han sido introducidos recientemente, se deben utilizar los términos habituales.

Introducción

Establezca el propósito del artículo y resuma la justificación del estudio u observación. Dé únicamente referencias pertinentes y no incluya datos o conclusiones del trabajo que está siendo informado.

Métodos

Describa el método de selección de los sujetos de experimentación u observación (pacientes, animales de laboratorios incluyendo controles). Identifique la edad, el sexo y otras características importantes de los sujetos. La definición y la relevancia de la raza y la etnicidad son ambiguos, razón por la cual los autores deben tener especial cuidado con respecto al empleo de estas categorías.

Identifique los métodos, los aparatos o equipos (establezca el nombre de la empresa manufacturera y la dirección) y los procedimientos con el detalle suficiente para permitir que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Dé las referen-

cias bibliográficas de aquellos métodos o protocolos ya establecidos incluyendo métodos estadísticos (ver más adelante). Establezca las referencias bibliográficas y dé breves descripciones de aquellos métodos que han sido publicados previamente pero que no son bien conocidos; describa métodos nuevos o modificados sustancialmente y dé las razones para utilizarlos evaluando sus limitaciones. Identifique de manera precisa todos los medicamentos y productos químicos utilizados incluyendo los nombres genéricos, las dosis y las vías de administración.

Los informes de experimentos clínicos aleatorios deben presentar información con respecto a todos los elementos principales del estudio incluyendo el protocolo (población en estudio, intervenciones, exposiciones, resultados y la justificación para el análisis estadístico), la asignación de intervenciones (métodos de aleatorización, cegamiento de la asignación a grupos de tratamiento) y el método de cegamiento.

Los autores que envíen artículos de revisión deben incluir una sección que describa los métodos utilizados para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar los datos. Estos métodos también deben ser resumidos en el resumen.

Ética. Al informar experimentos en humanos indique si los procedimientos desarrollados se ciñeron a los estándares éticos del comité responsable de experimentación en humanos (institucional o regional) y a la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983. No utilice los nombres ni las iniciales de los pacientes, ni los números de la historia clínica, especialmente en materiales ilustrativos. Al informar experimentos en animales indique si se siguió alguna guía de la institución o alguna guía del Consejo de Investigación Nacional o alguna ley nacional, para el cuidado y utilización de los animales de laboratorio.

Estadísticas. Describa los métodos estadísticos con detalles suficientes para permitir a un lector conocedor con acceso a los datos originales, la posibilidad de verificar los resultados. Siempre que sea posible cuantifique los hallazgos y preséntelos con indicadores apropiados de error de medición o incertidumbre (tales como intervalos de confianza). Evite confiar únicamente en pruebas de hipótesis

estadística tales como los valores P, los cuales son incapaces de aportar información cuantitativa importante. Comente la elegibilidad de los sujetos de experimentación. Dé detalles con respecto a la aleatorización. Describa los mecanismos empleados y el éxito de cualquier método de cegamiento de las observaciones. Informe las complicaciones de los tratamientos. Establezca el número de observaciones. Informe pérdidas de observación (tales como retiros de un estudio clínico). Siempre que sea posible, las referencias con respecto al diseño y métodos estadísticos deben ser de trabajos estándar, mejor que de los estudios en los cuales fueron originalmente informados los diseños o los métodos. Especifique cualquier programa de computador de uso general que haya sido utilizado.

Describa de manera general los métodos en la sección de métodos. Cuando en la sección de Resultados los datos se presentan resumidos, especifique los métodos estadísticos usados para analizarlos. Restrinja las tablas y figuras a las indispensables para explicar el argumento y valorar las bases del estudio. Use gráficas como alternativa de las tablas que tienen muchas entradas; no duplique datos en las gráficas y tablas. Evite el empleo inadecuado de términos técnicos estadísticos tales como al azar (lo cual implica un método de aleatorización), normal, significativo, correlación y muestra. Defina los términos estadísticos, las abreviaturas y la mayoría de los símbolos.

Resultados

Presente sus resultados en una secuencia lógica en el texto, tablas e ilustraciones. No repita en el texto todos los datos de las tablas o las ilustraciones, únicamente enfatice o resume las observaciones importantes.

Discusión

Haga énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de dichos aspectos. No repita en detalle los datos u otros materiales ya aportados en la introducción o en la sección de resultados. Incluya en la sección de discusión las implicaciones que se derivan de los hallazgos informados, al igual que las limitaciones de dichos hallazgos junto con su importancia con respecto a investigaciones futuras. Relacione sus observaciones con las de otros estudios relevantes.

Establezca un nexo entre las conclusiones y las metas del estudio pero evite hacer declaraciones no calificadas o sacar conclusiones no completamente apoyadas por los datos. En particular, los autores deben evitar hacer declaraciones sobre beneficios económicos y costos, a menos que su trabajo incluya datos y análisis económicos. Evite reclamar la prioridad y aludir a trabajos que aún no han sido completados. Establezca nuevas hipótesis cuando éstas estén justificadas, pero rotúlelas claramente como tales. Se pueden incluir recomendaciones si resulta oportuno.

Agradecimientos

En un lugar adecuado del artículo (al pie de la página del título o en un apéndice del texto, según los requisitos de la revista) una o más declaraciones deben especificar: 1) las personas que contribuyeron al estudio y merecen reconocimiento, pero no justifican autoría, como por ejemplo, el jefe de un departamento que dio apoyo general al trabajo; 2) los agradecimientos por ayuda técnica; 3) los agradecimientos por apoyo financiero y material, en los cuales se debe especificar además la naturaleza de dicho apoyo y 4) las relaciones que puedan dar lugar a conflictos de interés (ver conflictos de interés).

Se pueden nombrar las personas que han contribuido intelectualmente al estudio, pero cuyas contribuciones no justifican autoría, describiendo su función o contribución (por ejemplo "consejeros científicos", "revisión crítica de la propuesta de estudio", "recolección de datos" o "participaciones en el estudio clínico"). Tales personas deben autorizar por escrito que su nombre figure en el manuscrito. Los autores son responsables de la obtención de dicha autorización, debido a que los lectores pueden inferir que las personas nombradas en los agradecimientos están de acuerdo con los datos y las conclusiones.

La ayuda técnica debe ser reconocida en un párrafo aparte de los agradecimientos a otras contribuciones.

Referencias

Las referencias deben numerarse de manera consecutiva en el mismo orden en el que aparecen mencionadas por primera vez en el texto. Identifique las referencias tanto en el texto como en las

tablas y las leyendas con números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas solamente en las tablas o en las leyendas de las figuras, deben ser numeradas siguiendo la secuencia establecida a partir de la primera mención en el texto de la tabla o de la figura en cuestión.

Use el estilo de los ejemplos establecidos más adelante, los cuales se basan en formatos utilizados por la NLM y el Index Medicus. Los nombres de las revistas deben ser abreviados de acuerdo con el estilo utilizado en el Index Medicus. Consulte la lista de las revistas indizadas en el Index Medicus, editada anualmente por separado por la NLM y como parte de la edición de enero en el Index Medicus. La lista también puede ser obtenida a través de Internet (<http://www.nlm.nih.gov>).

Evite utilizar resúmenes como referencias. Las referencias a artículos aceptados para publicación pero aún no publicados deben ser designadas como en "prensa" o "por publicar"; los autores deben obtener permiso escrito para citar tales artículos, al igual que deben verificar que los artículos han sido aceptados para publicación. La información obtenida de manuscritos enviados para publicación pero no aceptados debe ser citada en el texto como "observación no publicada" con el permiso escrito de la fuente.

Evite citar "comunicaciones personales", a menos que aporten información esencial no disponible a partir de una fuente publicada, en cuyo caso el nombre de la persona y la fecha de la comunicación debe citarse entre paréntesis en el texto. Para artículos científicos los autores deben obtener permiso escrito y confirmación de la exactitud a partir de la fuente de la comunicación personal.

Las referencias deben ser verificadas por los autores a partir de los documentos originales.

El estilo de los Requisitos Uniformes (el estilo Vancouver) se basa casi en su totalidad en un estilo estándar ANSI adaptado por la NLM para sus bases de datos. Cuando el estilo Vancouver difiere del utilizado actualmente por la NLM, se han añadido notas.

Artículos de revistas

1) Artículo de una revista estándar

Enumere los primeros seis autores seguidos por et al. (Nota: la NLM actualmente lista hasta 25

autores; si hay más de 25 autores la NLM lista los primeros 24 y a continuación el último autor y luego et al).

Vega KJ, Pina Y, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124(11): 980-3.

Como alternativa, si la revista posee paginación continua a lo largo de todo un volumen (como lo hacen muchas revistas médicas) pueden omitirse el mes y el número de la edición.

(Nota: con miras a mantener la uniformidad en los Requisitos Uniformes se utiliza esta opción a lo largo de todos los ejemplos. La NLM no emplea 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 leukemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73: 1006-12.

2) Una 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) Autor no establecido

Cancer in South Africa (editorial). *S Afr Med J* 1994; 84: 15.

4) Artículo en un idioma diferente al inglés

(Nota: la NLM traduce título al inglés encerrando entre corchetes dicha traducción y añadiendo una abreviatura del idioma utilizado).

Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. (Bilateral infrapatellar seneruptur) hos tidligere 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) Edición con suplemento

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(1Suppl 2): 89-97.

7) Volumen con parte

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3): 303-6.

8) Edición 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) Edición sin volumen

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320): 110-4.

10) Sin edición 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) Paginación en números romanos

Fisher GA, Silic BI. Drug resistance in clinical oncology and hermatology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995 apr; 9(2): xi-xii.

12) Indicación del tipo de artículo cuando se requiera

Enzensberg W, Fisher 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 retractación

Garey CE, Schwarman AI, Rise ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey CE, Schwarman AI; 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 of *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:

3127]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 1083-8.

15) Artículo con erratas publicadas

Hamlin JA, Kahn AM. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [publisher erratum appears in *West J Med* 1995; 162: 278]. *West J Med* 1995; 162: 28-31.

Libros y otras monografías

(Nota: previamente el estilo Vancouver colocaba de manera incorrecta una coma en lugar de punto y coma entre la casa editorial y la fecha).

16) Autor o autores personales

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publisher; 1996.

17) Editor o editores, o bien compilador o compiladores, como autor o autores

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

18) Organización como autor y editor

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

19) Capítulo de un libro

(Nota: el estilo previo Vancouver colocaba dos puntos en lugar de una p antes de la paginación).

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) Resúmenes de una conferencia

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurop hysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kioto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

21) Publicación de una conferencia

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

Editado por una agencia que lo patrocina o lo financia:

Smith F, 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.: HHSI-GOE169200860.

Editado por la agencia que lo llevó a cabo:

Field MJ, Tranquada R, Feasley JC, editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCP282942008. 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.

Otros materiales publicados

25) Artículo de 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 (videocasete). St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

27) Materiales legales

Leyes públicas:

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Proyecto de ley no aprobada:

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).

Audiencia:

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 Ses. (May 26, 1993).

28) Mapa

North Carolina. Tuberculosis rates per 101,000 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) Diccionarios y libros de referencia similares

Stedman's medical dictionary. 26th. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

31) Materiales clásicos

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 imprenta

(Nota; la NLM prefiere "por publicar" debido a que no todos los items serán impresos).

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1996.

Material electrónico

33) Artículo de revista en 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.htm>

34) Monografía 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 de computador

Hemodynamics II: the ups and downs of hemodynamics (computer program). Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Tablas

Cada tabla debe ir mecanografiada o impresa a doble espacio en una hoja separada. No envíe tablas como fotografías. Numere las tablas de manera consecutiva de acuerdo con el orden de citación en el texto y establezca un título abreviado para cada una. Dé a cada columna un encabezamiento breve o una abreviatura. Coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento o en el título. Explique en las notas al pie, todas las abreviaturas no estandarizadas que se utilicen en cada tabla. Para las notas al pie utilice los siguientes símbolos en esta secuencia: *, †, ‡, §, II, ¶, **, ††, ‡‡.

Identifique en la tabla las mediciones estadísticas de variaciones, tales como la desviación estándar y el error estándar de la media.

No utilice reglas internas horizontales y verticales. Asegúrese de que cada tabla esté citada en el texto.

Si utiliza datos de otra fuente, ya publicada o no, obtenga el permiso correspondiente y reconozca de manera completa la fuente original.

El uso de demasiadas tablas con respecto a la longitud del texto puede producir dificultades para el diseño de las páginas. Examine ediciones de la revista a la cual usted planea enviar el artículo para estimar cuántas tablas pueden ser utilizadas por cada mil palabras de texto.

Al aceptar un artículo el editor puede recomendar que tablas adicionales con datos importantes del estudio, pero demasiado extensas para su publicación, sean depositadas en un servicio de archivo, tal como el Servicio Nacional de Publicaciones Auxiliares de los Estados Unidos, o que estén disponibles mediante solicitud a los autores. En tal caso se debe realizar una declaración al respecto

en el texto. Envíe tales tablas para consideración con el artículo.

Ilustraciones (figuras)

Envíe juegos completos de las figuras en la cantidad requerida. Las figuras deben ser dibujadas profesionalmente y fotografiadas; no se aceptarán figuras dibujadas a mano o con los textos mecanografiados. En lugar de los dibujos originales o de las películas de rayos X originales, o de otro material, debe enviar fotografías nítidas en blanco y negro por regla general de 127 x 123 mm y no mayores de 203 x 254 mm. Las letras, los números y los símbolos deben ser nítidos y de un tamaño suficiente para que cuando sean reducidos para la publicación cada signo sea claramente legible.

Los títulos y las explicaciones detalladas de las leyendas deben ir en las páginas dedicadas a las leyendas de las ilustraciones y no sobre las mismas ilustraciones.

Cada figura debe tener un rótulo pegado a su dorso indicando el número de la figura, el nombre del autor y la parte de arriba de la figura. No escriba en el dorso de las figuras ni las raye utilizando clips. No doble las figuras ni las monte sobre cartulina.

Las microfotografías deben tener marcadores internos de escala; los símbolos, las flechas y las letras usadas en las microfotografías deben contrastar con el fondo.

Si utiliza fotografías de personas, los sujetos no deben ser identificados o sus fotografías deben ir acompañadas del permiso escrito para utilizar la fotografía (ver protección al derecho de privacidad de los pacientes).

Las figuras deben ir numeradas de manera consecutiva de acuerdo con el orden en el cual han sido citadas en el texto. Si la figura ya ha sido publicada, debe darse el crédito respectivo a la fuente original; envíe el permiso escrito de quien posee los derechos de autor para reproducir dicho material. Este permiso se requiere independientemente de la aprobación del autor o del editor excepto para documentos de dominio público.

Para ilustraciones en color solicite información a la revista con respecto a si solicita negativos del

color, transparencias positivas o impresos en color. Puede adjuntar dibujos en los que marque o indique la región que debe ser reproducida, dichos dibujos pueden ser muy útiles para el editor. Algunas revistas publican ilustraciones en color únicamente si el autor paga el costo extra de éstas.

Leyendas de las ilustraciones

Las leyendas para las ilustraciones deben ir mecanografiadas o impresas utilizando doble espacio, comenzando cada una en una página separada, identificada con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se utilicen símbolos, flechas o números o letras para identificar partes de las ilustraciones identifique y explique claramente cada una de ellas en la leyenda. Explique la escala interna e indique el método de tinción utilizado en las microfotografías.

Unidades de medida

Las medidas de longitud, talla, peso y volumen deben ser informadas en unidades métricas (metros, kilogramos o litros) o en sus múltiplos decimales.

Las temperaturas deben ser dadas en grados Celsius. Las presiones sanguíneas deben ser dadas en milímetros de mercurio.

Toda medición hematológica o de química clínica debe ser informada en el sistema métrico en términos del sistema internacional de unidades (SI). Los editores pueden solicitar que los autores utilicen unidades alternativas o que no pertenezcan al SI antes de la publicación.

Abreviaturas y símbolos

Utilice únicamente abreviaturas estándar. Evite las abreviaturas en el título y en el resumen. El término completo para el cual se establece una abreviatura debe preceder su primera aparición en el texto, a menos que sea una unidad de medida estándar.

ENVÍO DEL MANUSCRITO A LA REVISTA

Envíe el número requerido de copias del manuscrito en un sobre de papel manila, resguardando las copias y las figuras con cartulina si es nece-

sario para evitar que las fotografías se doblen. Coloque las fotografías y la transparencias en una envoltura separada de papel más grueso.

Los manuscritos se deben acompañar por una carta, en la cubierta, firmada por todos los coautores. Esta carta debe incluir 1) información sobre publicación previa o duplicada o sobre remisión a otra revista, de cualquier parte del trabajo tal como se definió al comienzo de este documento; 2) una declaración de las relaciones financieras o de otro tipo que podrían llevar a conflicto de interés (ver más adelante); 3) declaración de que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, que se han reunido los requisitos para autoría tal como se establecieron anteriormente en este documento y que cada autor considera que el manuscrito representa un trabajo honesto y 4) el nombre, la dirección y el número de teléfono del autor a quien debe dirigirse la correspondencia, y es el responsable de la comunicación con los otros autores con respecto a las revisiones y a la aprobación final de las pruebas. La carta debe agregar cualquier información adicional que pueda ser útil para el editor, tal como el tipo de artículo para esa revista específica y si los autores desearían asumir el costo de la reproducción de ilustraciones a color.

El manuscrito se debe acompañar de copias de los permisos para reproducir material ya publicado, para utilizar ilustraciones o informaciones acerca de personas identificables o para nombrar personas por sus contribuciones.

DECLARACIONES SEPARADAS

Definición de una publicación revisada por expertos o pares

Una publicación revisada por expertos o pares, es aquella que envía la mayoría de artículos que van a ser publicados a revisión por parte de expertos que no hacen parte del grupo editorial. El número y el tipo de manuscritos enviados para revisión, el número de revisores, los procedimientos de revisión y el empleo que se dará a las opiniones de los revisores, pueden variar de una revista a otra y por lo tanto cada una debería establecer públicamente para beneficio de los lectores y de los autores potenciales, sus políticas al respecto en las instrucciones a los autores.

Libertad e integridad editorial

Los propietarios y los editores de las revistas médicas tienen una empresa común: la publicación de una revista legible, producida con el debido respeto por las metas establecidas por la revista y por los costos. Las funciones de los propietarios y de los editores, sin embargo, son diferentes. Los propietarios tienen el derecho de nombrar y destituir editores y de tomar decisiones de negocios importantes en las cuales los editores deben estar involucrados en la mayor medida posible. Los editores, por su parte, deben tener autoridad completa para determinar el contenido editorial de la revista. Este principio de libertad editorial debe ser defendido de manera resuelta por los editores aun hasta el grado de colocar sus cargos en riesgo. Con el fin de asegurar en la práctica esta libertad el editor debe tener acceso directo al propietario de más alto nivel, no solamente a sus agentes delegados.

Los editores de revistas médicas deben tener un contrato que establezca claramente sus derechos y sus deberes y que además defina los términos generales del acuerdo y los mecanismos para resolver conflictos.

Un comité consultivo editorial independiente puede ser de gran utilidad para ayudar al editor a establecer y a mantener una política editorial.

Todos los editores y las organizaciones de editores tienen la obligación de apoyar el principio de libertad editorial y de llamar la atención de la comunidad médica internacional sobre transgresiones importantes de dicho principio de libertad.

Conflicto de interés

Existe conflicto de interés con respecto a un manuscrito cuando un participante, bien sea en la revisión por expertos o en el proceso de publicación (autor, revisor y editor), posee nexos con actividades que podrían influir de manera inadecuada sobre su juicio independientemente de que dicho juicio se vea o no afectado. Las relaciones financieras con la industria (por ejemplo mediante un empleo, consultorías, propiedad de acciones como honorarios o testimonio experto) bien sea directamente o a través de un familiar inmediato, se consideran por lo general, como conflictos de interés importantes. Sin embargo los conflictos de interés pue-

den deberse a otras razones, como relaciones personales, competencia académica o pasión intelectual.

La fe pública en el proceso de revisión por expertos y la credibilidad de los artículos publicados dependen en parte de qué tan bien se manejen los conflictos de interés durante el proceso de escribir el artículo en cuestión, hacerlo revisar por los expertos y editarlo. A menudo pueden identificarse y eliminarse los sesgos mediante una cuidadosa atención al método científico y a las conclusiones del trabajo. Las relaciones financieras y sus efectos son menos fáciles de detectar que otros conflictos de interés. Los participantes en la revisión por expertos deben dejar establecidos sus conflictos de interés y dicha información debe estar disponible de tal manera que otras personas puedan juzgar sus efectos por ellos mismos. Debido a que los lectores pueden ser menos hábiles para detectar los sesgos en los artículos de revisión y en los editoriales que en los informes de investigación original, algunas revistas no aceptan revisiones y editoriales de autores con conflictos de interés.

Autores. Al remitir un manuscrito, bien sea un artículo o una carta, los autores son responsables de admitir y hacer constar, si existen conflictos de interés de tipo financiero o de otro tipo que pudieran sesgar su trabajo. Además deben dar crédito en el manuscrito a todo aporte financiero para el trabajo o cualquier otra conexión financiera o personal con el mismo.

Revisores. Los revisores expertos externos o ajenos a la revista deben dejar constancia frente a los editores de cualquier conflicto de interés que pueda sesgar sus opiniones con respecto al manuscrito y deberían también descalificarse a sí mismos de revisar manuscritos específicos si lo consideran inapropiado. Los editores deben tener conciencia de los conflictos de interés de los revisores para interpretar las revisiones y juzgar por sí mismos si el revisor debe ser descalificado. Los revisores no deben utilizar su conocimiento del trabajo antes de la publicación para impulsar sus propios intereses.

Editores y consejo editorial. Los editores encargados de tomar las decisiones finales acerca de los manuscritos no deben tener compromisos

financieros o personales en ninguno de los asuntos que tengan que juzgar. Otros miembros del equipo editorial que participen en las decisiones editoriales deben enviar a los editores una descripción actual de sus intereses financieros (que pudieran tener relación con los juicios editoriales) y descalificarse a sí mismos de tomar decisiones donde existan conflictos de interés. Los artículos publicados y las cartas, deben incluir descripción de todo el apoyo financiero y de cualquier conflicto de interés que a juicio del editor deban ser conocidos por los lectores. El consejo editorial no debe utilizar información conseguida a través de su trabajo con los manuscritos para obtener ganancias privadas.

Correcciones, retractaciones y "expresiones de preocupación" con respecto a los hallazgos de una investigación

En principio, los editores deben asumir que los trabajos remitidos se basan en observaciones no fraudulentas. Sin embargo, pueden presentarse dos tipos de dificultades.

En primer lugar, es posible encontrar errores en artículos ya publicados que requieran la publicación de una corrección o errata a una parte del trabajo. También es posible que el error sea tan serio como para viciar todo el contenido del trabajo, pero esto es improbable y debe ser manejado de manera individual por los editores y los autores. Este tipo de error no debe ser confundido con inadecuaciones puestas en evidencia como consecuencia del surgimiento de nueva información científica en el curso normal de una investigación. Esto último no requiere correcciones ni retractaciones de información.

El segundo tipo de dificultad es el fraude científico. Si surgen dudas sustanciales con respecto a la honestidad de un trabajo, bien sea enviado para publicación o ya publicado, es responsabilidad del editor asegurar que esta inquietud sea adecuadamente resuelta, incluyendo una posible consulta con los autores. Sin embargo, no es tarea de los editores conducir una investigación completa o establecer una determinación final. Dicha responsabilidad pertenece a la institución donde fue realizado el trabajo o a la agencia gubernamental o privada que lo financió. El editor debe ser informado prontamente de la decisión final, y si un trabajo fraudulento ha

sido publicado, la revista debe imprimir una retractación. Si este método de investigación no da lugar a una conclusión satisfactoria, el editor puede decidir publicar una expresión de preocupación con una explicación.

La retractación o la expresión de preocupación, deben aparecer así denominadas, en una página numerada y en una sección prominente de la revista, listadas en la página del contenido e incluir en su encabezamiento el título del artículo original. Ellas no deben ser solamente una carta al editor. Idealmente el primer autor del artículo debe ser el mismo en la retractación, aunque en ciertas circunstancias el editor puede aceptar las retractaciones de otras personas responsables. El texto de la retractación debe explicar por qué el artículo está siendo sometido a dicha retractación e incluir la referencia bibliográfica del mismo.

La validez de los trabajos previos del autor de un artículo fraudulento debe ser también puesta en duda. En este sentido, los editores deben solicitar a la institución en donde trabaja el autor que les asegure la validez de los trabajos previos publicados en sus revistas o solicitarles la retractación. Si esto no se logra, los editores pueden decidir publicar un anuncio con respecto a que la validez de los trabajos publicados previamente por dicho autor no es segura.

Confidencialidad

Los manuscritos deben ser revisados con el debido respeto por la confidencialidad de los autores. Al enviar sus manuscritos para revisión, los autores confían en los editores los resultados de su trabajo científico y de su esfuerzo creativo, de los cuales dependen su reputación y su carrera. Los derechos de los autores pueden ser violados al sacar a la luz detalles confidenciales de la revisión de su manuscrito.

Los revisores también tienen el derecho a la confidencialidad, la cual debe ser respetada por el editor. En ciertos casos puede ser necesario romper la confidencialidad, específicamente si se alega deshonestidad o fraude, pero de otra manera debe ser respetada.

Los editores no deben dar informes públicos acerca de manuscritos (incluyendo su recepción,

su contenido, su estado actual en el consejo consultivo, las críticas por los revisores o su destino final) a nadie distinto de los autores y a los revisores.

Los editores deben dejar establecido, de manera clara a sus revisores, que los manuscritos enviados para revisión son comunicaciones privilegiadas y que son propiedad privada de los autores. Por lo tanto los revisores y los miembros del Consejo Editorial deben respetar los derechos de los autores, sin discutir públicamente el trabajo o apropiarse de sus ideas antes de que el manuscrito sea publicado.

A los revisores no se les debe permitir hacer copias del manuscrito para sus archivos y se les debe prohibir compartirlos con otros, excepto con permiso del editor. Los editores tampoco deben guardar copias de los manuscritos rechazados.

Las opiniones con respecto a si los revisores deben permanecer anónimos difieren: algunos editores solicitan que sus revisores firmen los comentarios que se devuelven a los autores, pero la mayoría solicitan que los comentarios de los revisores no sean firmados o dejan dicha elección al revisor. Cuando los comentarios no son firmados la identidad de los revisores no debe ser revelada al autor por ninguna otra persona.

Algunas revistas publican los comentarios de los revisores, junto con el manuscrito. Tal procedimiento no debe ser adoptado sin el consentimiento de los autores y de los revisores. Sin embargo, los comentarios de un revisor pueden ser enviados a otros revisores del mismo manuscrito, pero el revisor inicial debe ser notificado de la decisión de los editores.

Las revistas médicas y los medios de información pública

El interés del público en las noticias de investigación médica, ha llevado a los medios de información pública a competir de manera vigorosa por conseguir información acerca de una investigación tan pronto como sea posible. Los investigadores y las instituciones en ocasiones estimulan que se informe sobre el resultado de investigaciones a los medios de comunicación pública antes de la publicación completa de un trabajo en una revista científica

ca bien sea citando a una conferencia de prensa o dando entrevistas.

El público tiene derecho a obtener información médica importante sin un retardo irrazonable y los editores tienen la responsabilidad de desempeñar su papel en este proceso. Sin embargo, los médicos necesitan tener disponibles los informes en completo detalle antes de poder aconsejar a sus pacientes con respecto a las conclusiones de dichos informes. Además, la difusión de investigaciones científicas en los medios de comunicación antes de que el trabajo haya sido revisado por expertos y se haya publicado en su totalidad, puede llevar a la diseminación de conclusiones inexactas o prematuras.

Los editores pueden encontrar muy útiles las siguientes recomendaciones cuando busquen establecer políticas con respecto a estos puntos.

- Los editores pueden facilitar la transmisión ordenada de información médica de los investigadores al público, a través de revistas revisadas por expertos. Esto puede conseguirse mediante un acuerdo con los autores, según el cual ellos no harán publicidad a su trabajo mientras el manuscrito esté bajo consideración o esperando la publicación, y un acuerdo con los medios de información según el cual ellos no darán a la luz pública los artículos antes de que las investigaciones sean publicadas en la revista; en contraprestación, la revista cooperará con ellos, con el fin de preparar noticias exactas (ver más adelante).
- Son muy pocas las investigaciones médicas que poseen implicaciones clínicas tan claras y urgentemente importantes para la salud pública que las noticias deban ser publicadas antes de la publicación completa del trabajo en una revista. En tales circunstancias excepcionales, sin embargo, las autoridades adecuadas responsables de la salud pública, deben tomar la decisión y serán las responsables de la difusión adelantada de la información a los médicos y a los medios de información. Si el autor y las autoridades adecuadas desean obtener para tal fin un manuscrito que se encuentra en consideración para publicación en una revista, el editor de la misma debe ser consultado antes de cual-

quier difusión pública. Si los editores aceptan la necesidad de llevar a cabo una liberación inmediata de la noticia, deben retirar sus políticas que limitan la publicidad prepublicación.

- Las políticas diseñadas para limitar difusión pública de un trabajo en el período prepublicación, no se aplican a los informes a los medios de información, realizados en reuniones científicas sobre el tema o de los resúmenes en estas reuniones (ver publicación redundante y duplicada). Los investigadores que presentan su trabajo en reuniones científicas deben sentirse libres de discutir sus presentaciones con los reporteros, pero también deben evitar ofrecer más detalles acerca de su estudio que los que fueron presentados en la exposición.
- Cuando un artículo está próximo a ser publicado los editores pueden ayudar a los medios de información a preparar informes adecuados y exactos mediante la liberación de comunicados de prensa, respondiendo preguntas, aportando copias adelantadas de la revista o refiriendo a los reporteros a los expertos adecuados. Esta asistencia debe estar condicionada a la cooperación de los medios en lo que respecta a la publicación de las noticias solamente en el momento en que coincidan con la publicación del artículo.

Publicidad

La mayoría de las revistas médicas incluyen avisos publicitarios, lo cual genera ingresos para los publicistas, pero no debe permitirse que dicha publicidad influya en las decisiones editoriales. Los editores deben tener la responsabilidad completa sobre las políticas de publicidad. Los lectores deben estar en capacidad de distinguir fácilmente entre el material publicitario y el material editorial. Debe evitarse la yuxtaposición de material editorial y de material publicitario sobre los mismos productos o temas y la publicidad no debe ser enviada con la condición de que aparecerá en la misma edición que un artículo particular.

Las revistas no deben incluir publicidad de productos que se haya probado son peligrosos para la salud, por ejemplo, tabaco. Los editores deben asegurarse de que los estándares existentes con respecto a la publicidad sean preservados o desarro-

llar sus propios estándares. Finalmente los editores deben tener en cuenta todas las críticas hechas a los avisos publicitarios en sus publicaciones.

Suplementos

Los suplementos son colecciones de trabajos que tienen que ver con temas o tópicos relacionados, que se publican como una edición separada de la revista o como una segunda parte de una edición regular, y que por lo general son financiados por fuentes diferentes a la empresa editora de la revista. Los suplementos pueden servir a propósitos muy útiles: educación, intercambio investigativo, facilidad de acceso a un contenido enfocado a un tema específico y mejoría en la cooperación entre entidades corporativas y académicas. Debido a las fuentes de financiación, el contenido de los suplementos puede tener sesgos en la selección de los tópicos y los puntos de vista. Los editores, por lo tanto, deben tener en cuenta los siguientes principios.

- El editor de la revista debe tener responsabilidad completa con respecto a las políticas, prácticas y contenido de los suplementos. El editor debe aprobar el nombramiento de cualquier editor invitado por el suplemento y mantener la autoridad de rechazar manuscritos.
- Las fuentes de financiación, tanto para la investigación como en las reuniones y la publicación, deben quedar claramente establecidas y se deben publicar de manera visible en el suplemento, preferiblemente en cada página. Cuando sea posible, la financiación debe provenir de más de un patrocinador.
- La pauta publicitaria en los suplementos debe seguir las mismas políticas que en el resto de la revista.
- Los editores deben facilitar que los lectores distingan sin problema entre las páginas de la edición ordinaria y las páginas del suplemento.
- No se debe permitir que el trabajo editorial sea llevado a cabo por la organización que financia el suplemento.
- Los editores de la revista y los editores del suplemento no deben aceptar favores personales o compensación excesiva de los patrocinadores de los suplementos.

- La publicación secundaria en los suplementos debe quedar claramente identificada citando el artículo original. La publicación redundante se debe evitar.

Papel de la sección de correspondencia

Todas las revistas biomédicas deben tener una sección con comentarios, preguntas y críticas acerca de los artículos que han publicado, en la que los autores originales puedan responder. Por lo general, pero no necesariamente, esto puede tomar la forma de una columna o sección de correspondencia. La ausencia de tal sección niega a los lectores la posibilidad de refutar los artículos en la misma revista en la que fue publicado el trabajo original.

Competición de manuscritos basados en el mismo estudio

Los editores pueden recibir a veces manuscritos de autores diferentes que ofrecen interpretaciones contrarias sobre un mismo estudio. En este caso los editores pueden tener que revisar dos manuscritos que compiten y que fueron remitidos más o menos simultáneamente por diferentes grupos de autores a la misma revista o pueden tener que considerar uno de tales manuscritos mientras otro manuscrito que compite ha sido o será enviado a otra revista. Dejando a un lado el problema no resuelto de la propiedad de los datos, lo que analizamos aquí es lo que deben hacer los editores cuando están confrontados con la recepción de manuscritos que compiten, basados en el mismo estudio.

Deben considerarse dos tipos de remisiones múltiples de trabajos: los remitidos por coautores que no están de acuerdo con el análisis e interpretación de los datos y los remitidos por coautores que están en desacuerdo con los hechos y los datos que deben ser informados.

Las siguientes observaciones generales pueden ayudar a los editores o a otras personas a afrontar este problema.

Diferencias en el análisis o la interpretación.

Normalmente las revistas no querrán publicar dos artículos separados, enviados por miembros de un equipo de investigación que se encuentran en disputa y que tienen análisis diferentes de un mismo grupo de datos. No se debe estimular no

siquiera la revisión de tales manuscritos. Si antes de enviar el manuscrito los coautores no pueden resolver sus diferencias en la interpretación de los datos, deben considerar la posibilidad de enviar un solo manuscrito que contenga múltiples interpretaciones y llamar la atención del editor y de los revisores para que enfoquen el problema. Una de las funciones más importantes de la revisión por expertos es evaluar el análisis y la interpretación de los autores y sugerir cambios adecuados a sus conclusiones antes de la publicación. Alternativamente, después de publicar la versión en disputa los editores pueden considerar la publicación de una carta al editor o de un segundo manuscrito de los autores en desacuerdo. Las revisiones múltiples presentan un dilema para los editores, la publicación de manuscritos con conclusiones opuestas con el fin de ventilar las disputas de los autores puede resumir innecesariamente espacio en la revista y confundir a los lectores.

De otro lado, si los editores publicaran con conocimiento de causa el manuscrito escrito por un solo grupo del equipo de colaboradores, estarían negando al resto del equipo sus legítimos derechos de coautoría.

Diferencias en los métodos o en los resultados informados. Algunas veces los investigadores difieren en sus opiniones con respecto a lo que realmente se hizo o se observó y cuáles datos deberían ser informados. En este caso no es de esperar que la revisión por expertos resuelva el problema. Los editores deben declinar cualquier consideración con respecto a la publicación de tales remisiones múltiples hasta que el problema se arregle. Además si hay alegaciones de deshonestidad o fraude los editores deben informar a las autoridades adecuadas.

Los casos anteriormente descritos deben ser diferenciados de aquellas situaciones en las cuales autores independientes no colaboradores envían manuscritos separados basados en diferentes análisis de datos que están públicamente disponibles. En estas circunstancias puede estar justificada la consideración editorial de tales envíos y puede existir incluso una buena razón para publicar más de un manuscrito debido a que los diferentes enfoques analíticos pueden ser complementarios e igualmente válidos.

Paragonimiasis pulmonar, cerebral y abdominal. Presentación de un caso y revisión de la enfermedad en Colombia

Ricardo Buitrago R., MD*
 Ellen de Mendivelson, MD**
 María Isabel Medina, MD***
 Nestor Asencio Durán, MD****
 Juan Carlos Lara, MD*****
 Carmen Teresa Gómez, MD*****
 Fernando Velandia, MD*****
 Fanny Morón, MD*****

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente con compromiso pulmonar, cerebral y pélvico cuyo estudio confirmó finalmente el diagnóstico de una paragonimiasis. Esta es una zoonosis (enfermedad del hombre y de los animales) causada por parásitos tremátodos del género *paragonimus*, que afecta principalmente el pulmón y otros órganos como el cerebro, el páncreas y el hígado. El parásito causante tiene un ciclo de vida que involucra moluscos y crustáceos como los cangrejos. Presenta una distribución geográfica particular en Asia y Sur América. Se había descrito desde hace muchos años en países vecinos a Colombia pero solamente en forma reciente se han publicado casos y series de casos nacionales con pacientes provenientes del Meta y de la comunidad Emberá. El caso que presentamos sirve de ilustración y de señal de alerta para considerar esta parasitosis en el diagnóstico diferencial de pacientes con enfermedad pulmonar, eosinofilia y procedencia de regiones como Chocó, Meta o Guaviare.

Palabras clave: Paragonimiasis pulmonar, paragonimiasis cerebral, paragonimiasis *westermani*.

Buitrago RR, Mendivelson E, Medina MI, Durán NA, Lara JC, Gómez CT, Velandia F, Morón F. Paragonimiasis pulmonar, cerebral y abdominal. Presentación de un caso de la enfermedad en Colombia. *Rev Colomb Neumol* 1998;10:53-60.

SUMMARY

We described the case of a 28 years old man who presented pulmonary, cerebral and pelvic disease. His diagnostic procedures confirmed a paragonimiasis. He has eaten raw crabs some years ago. Paragonimiasis

occurs rarely in humans. It is more frequent in Asia and South America. We presented a brief review of this disorder.

Key words: Pulmonary paragonimiasis, cerebral paragonimiasis, paragonimiasis *westermani*.

Buitrago RR, Mendivelson E, Medina MI, Durán NA, Lara JC, Gómez CT, Velandia F, Morón F. Pulmonary, cerebral and pelvic paragonimiasis. Presentation of one case and review in Colombia. *Rev Colomb Neumol* 1998; 10: 53-60.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 28 años, sexo masculino, natural de Tudela, Cundinamarca, procedente de San José del Guaviare, cultivador de coca. Consultó en octubre de 1997 por disnea severa que se había hecho progresiva en los dos últimos meses, acompañada de tos con expectoración hemoptoica ocasional, fiebre vespertina intermitente, mialgias, sudoración nocturna y malestar general. Había consultado en varias ocasiones el año anterior por esta sintomatología y fue hospitalizado en tres oportunidades por empeoramiento del cuadro y dolor abdominal inespecífico. Fue bebedor mensual de alcohol y sufrió paludismo. Había perdido aproximadamente 5 kg en los últimos 10 años.

Ingresó con la apariencia de estar crónicamente enfermo, pálido, adelgazado, polipnéico. TA: 110/60, FC: 80/min, FR: 28/min. Tenía disminución de los ruidos respiratorios en la parte posterior e inferior del hemitórax derecho con matidez y disminución de la transmisión de las vibraciones vocales. Los exámenes de laboratorio mostraron anemia microcítica y eosinofilia persistente mayor del 40%; albúmina: 3.11; globulina: 7.7; fosfatasa alcalina: 510; VIH negativo; coprológico negativo.

La radiografía mostró derrame pleural encapsulado derecho e infiltrados en los pulmones con as-

* Cirujano de Tórax, Hospital Simón Bolívar.
 ** Jefe de Medicina Interna, Hospital Simón Bolívar.
 *** Neuróloga, Hospital Simón Bolívar.
 **** Residente de Medicina Interna INC, Universidad Javeriana.
 ***** Residente de Cirugía, Universidad El Bosque.
 ***** Patólogos, Hospital Simón Bolívar.
 ***** Radióloga, Hospital Simón Bolívar.

Correspondencia: Doctor Ricardo Buitrago.

pecto moteado (Figura N° 1). Con diagnóstico inicial de derrame pleural posiblemente paraneumónico se practicó toracentesis derecha obteniendo líquido serohemático de tipo trasudado con citología negativa y sin crecimiento bacteriano. Además de la ecografía, que mostró colección pleural con tabiques, la TAC torácica evidenció lesiones parenquimatosas de tipo infiltrado en parches bilateralmente y colección pleural con una cápsula de 1 cm, basal derecha (Figura N° 2). Recibió penicilina cristalina por 10 días. Ante la falta de mejoría se decidió llevar a cirugía practicando toracotomía vertical preservadora de músculo, hallando lesión pleural encapsulada de forma esférica en la región basal posterior adherida al lóbulo inferior derecho el cual presentaba atelectasia pasiva, sin lesiones nodulares ni masas pulmonares definidas. Se practicó resección completa de la lesión observando reexpansión pulmonar satisfactoria (Figuras N° 3 y N° 4).

Evolucionó hacia la mejoría, desapareciendo la disnea y el malestar general. Se retiró el tubo de tórax a los dos días siendo dado de alta. No regresó a control ambulatorio. A los pocos días presenta súbitamente síntomas neurológicos consistentes en paresia del miembro superior derecho, disartria, parálisis facial central derecha y posteriormente convulsión tónico-clónica generalizada. Se realizó TAC cerebral que evidenció zona de hiperdensidad redondeada con halo hipodenso periférico que se extiende ligeramente al núcleo semioval izquierdo; también zona de hipodensidad adyacente al cuerpo occipital ipsilateral (Figura N° 5). Se consideró la posibilidad diagnóstica de malformación congénita sangrante. La resonancia magnética mostró las mismas lesiones considerándose adicionalmente la posibilidad de glioma con sangrado espontáneo o metástasis cerebrales.

Se conoció entretanto el dato de patología que describe huevos de parásitos en la pared de la lesión pleural reseca previamente (Figuras N° 6 y N° 7). Se reinterroga al paciente encontrando que semanas antes del inicio de su enfermedad actual había ingerido cangrejos crudos en ríos del Guaviare. Confirmando estos datos en el Instituto Nacional de Salud, y al observar huevos de parásito en el escaso esputo producido por el paciente se hace el diagnóstico de paragonimiasis con compromiso pleuropulmonar, de sistema nervioso central y abdominal pues se notó la presencia de quistes en la fo-

sa ilíaca derecha. Recibió tratamiento con praziquantel a la dosis recomendada de 25 mg/kg por dosis, tres veces al día por tres días. Las lesiones abdominales se dejaron en observación. Mejoró completamente el déficit neurológico y la disnea. Acude a controles ambulatorios y está pendiente el estudio epidemiológico de otros posibles casos de personas que hayan podido ingerir cangrejo crudo en la misma zona de procedencia de este enfermo.

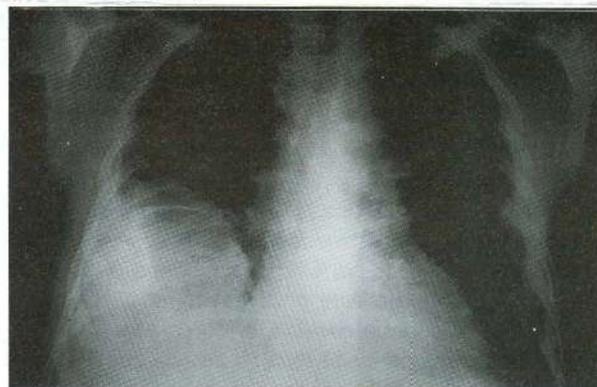


Figura N° 1. Radiografía del tórax que muestra lesión basal derecha de contorno interno bien definido y escasos infiltrados en parches.



Figura N° 2. TAC de tórax que confirma lesión pleural localizada de pared relativamente gruesa localizada en la región inferior del hemitórax derecho.



Figura N° 3. Lesión reseca en lóbulo inferior derecho.

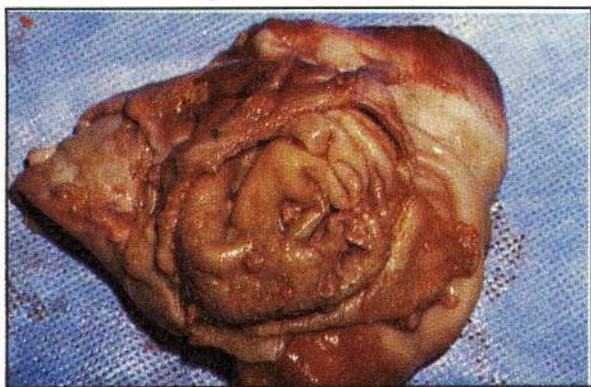


Figura Nº 4. Lesión reseca. Especimen quirúrgico abierto.

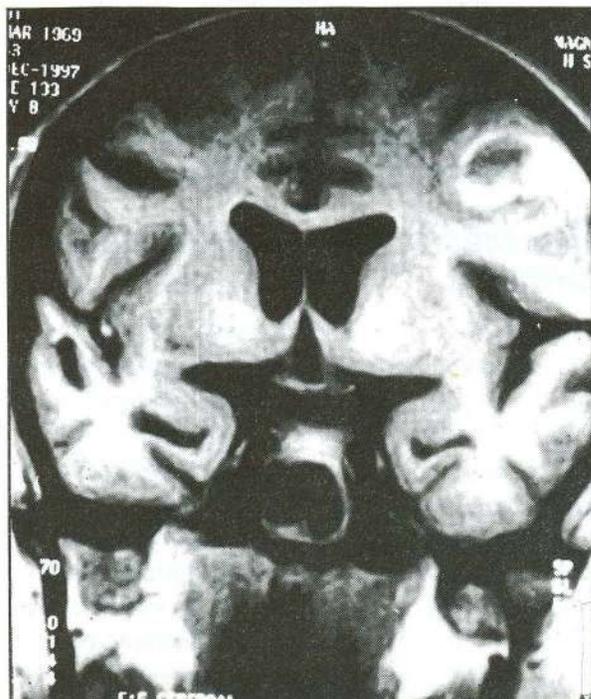


Figura Nº 5. TAC cerebral que muestra lesión redondeada de pared más densa en la región parietal izquierda.

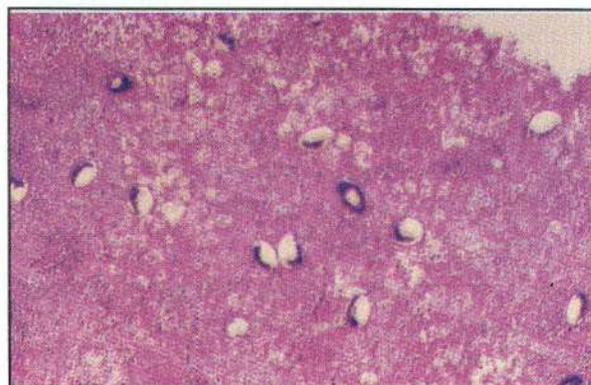


Figura Nº 6. Pared del quiste que muestra infiltrado inflamatorio severo con múltiples huevos de *Paragonimus*.



Figura Nº 7. Huevo de *Paragonimus westermani*.

HISTORIA

Diesing en 1850, describió el parásito en Brasil, en los pulmones de una nutria (*Lutra braziliense*) denominándolo *distoma rude*. Kebert, en 1877 fue el primero en identificar el *P. westermani* en los pulmones de dos tigres de bengala que murieron en el zoológico de Hamburgo y en el jardín zoológico de Amsterdam; denominaron la especie en honor al director de este último zoológico, G.F. Westerman. Dos años después, en una autopsia en Formosa, Ringer incidentalmente descubrió un tremátodo en el pulmón de una paciente portuguesa fallecido por ruptura de un aneurisma. Este parásito fue estudiado por Manson, quien lo reconoció como un distoma adulto. En 1880 Manson encontró huevos de *P. westermani* en el esputo hemoptoico de habitantes de Formosa que fueron identificados por Cobbold como la misma especie del tremátodo adulto que Ringer había encontrado. Cobbold denominó esta especie como *distoma ringeri*. El nombre del *P. westermani* se había utilizado desde 1889¹.

Muchas especies de *paragonimus* (alrededor de 50) han sido descritas en mamíferos, incluyendo humanos, pero es cuestionable la diferencia real entre algunas de éstas.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y EPIDEMIOLÓGICA

La paragonimiasis representa un importante problema de salud pública en Japón, Corea, Taiwan, unas 20 provincias de China meridional y las Filipinas, y ocurre con menor frecuencia en Manchuria, sudeste asiático y Nepal. En Suramérica las especies de *paragonimus* que causan enfermedad en

el hombre en Brasil, Perú, Ecuador y en Venezuela no han sido identificadas. *P. africanus* se ha encontrado en Camerún, Nigeria y Zaire. Algunas infecciones humanas en Nigeria probablemente son causadas por *P. uterobilateralis* (Figura Nº 4).

En 1968, Little (de la Universidad de Tulane, New Orleans, Estados Unidos) presentó un estudio realizado en la Universidad del Valle (Cali, Colombia) en el cual hace una breve revisión histórica y describe el hallazgo del *P. caliensis* en los pulmones de zariguellas, faras o chuchas y en felinos salvajes procedentes del Putumayo, Chocó y Valle del Cauca. En este mismo estudio cita el primer hospedero intermediario un caracol del río Magdalena (*Aylacostoma hemisinus*), que fue hallado en los mismos riachuelos en los cuales se recolectaron los segundos hospederos intermediarios, unos cangrejos de agua dulce (*Stregeria*) por Pretzama en 1965².

La primera descripción de un caso de paragonimiasis humana la realizan Bernardo Buitrago y Gerzaín Rodríguez del grupo de patología del INS, comprobado por histopatología, que afectó principalmente la base del pulmón derecho, comprometiendo por vecindad el hemidiafragma derecho y el hígado. La enfermedad del paciente muy probablemente fue adquirida en Mesetas (Meta) y tuvo una evolución aproximada de 4 años. El paciente falleció durante el postoperatorio inmediato de la resección de las lesiones pleuropulmonares y hepáticas³.

La sintomatología fue la de una neumopatía crónica con tos hemoptoica y hemoptisis. A pesar de múltiples baciloscopias negativas, al paciente se le diagnosticó y se le trató para tuberculosis pulmonar.

El estudio del primer foco de paragonimiasis humana en Colombia se llevó a cabo en la comunidad indígena Emberá residente en la localidad Valle de Pérdidas del municipio de Urao (Antioquia), en 1995, a partir de un caso índice que consultó al Hospital La María de Medellín. Se hizo el estudio del foco y se diagnosticaron 5 hombres y 4 mujeres, con edades entre 3 y 28 años siendo la edad promedio de 15,4 años. En la evaluación clínica de los pacientes se encontró tos (100%), hemoptisis (88%), dolor torácico (22%) y fiebre (11%)⁴.

Los estudios han proseguido y actualmente se han identificado 4 focos, localizados todos en la

región occidental del país, municipios de Vigía del Fuerte y Murindó en Antioquia y Carmen de Atrato en el Chocó⁵.

Estos son los únicos focos de paragonimiasis humana estudiados en el país hasta hoy. En estos estudios se han diagnosticado 21 casos humanos, todos en indígenas Emberá, que tienen como costumbre ingerir cangrejos crudos.

CLASIFICACIÓN ZOOLOGICA

Phylum	Platyhelminthes
Clase	Trematoda
Subclase	Digenea
Orden	Prosostomata
Suborden	Distomata
Superfamilia	Troglotrematoidea
Género	Paragonimus

DESCRIPCIÓN MORFOLÓGICA DEL PARÁSITO

El adulto de *P. westermani* es un tremátodo carnoso de color café rojizo y forma ovalada, redondeado en su parte anterior y afilado posteriormente, con una longitud de 7,5 a 20 mm. En los tegumentos, está cubierto por pequeñas espinas en forma de escamas. Posee un orificio oral y ventral de cerca de 800 micras de diámetro. El orificio ventral (acetabulum) se sitúa en un punto ligeramente anterior a la mitad del parásito. Tiene un esófago que se bifurca, extendiéndose hacia el extremo posterior del parásito. La vejiga excretora se extiende desde el extremo posterior del parásito hasta el nivel de la faringe. Los dos testículos son lobulados, irregulares y situados a lado y lado en el tercio posterior del cuerpo. Tiene un único ovario lobulado, ligeramente posterior al orificio ventral, a la derecha o a la izquierda de la línea media. El útero es pequeño y está situado en el lado opuesto del ovario. La vitelaria está bien desarrollada, situada lateralmente, extendiéndose desde la faringe hasta el extremo posterior del parásito⁷.

La pared del parásito tiene de 50 a 100 micras de espesor y consiste en un tegumento, dos o más capas de músculo liso y una hilera de células tegumentarias. El parénquima es un estroma laxo, que contiene espacios libres de fluido y células.

Los huevos del *P. westermani* (Figura N° 4) tienen 80 a 120 micras por 45 a 65 micras y son inmaduros cuando son puestos. Son ovoides, de color café amarillento, operculados y birrefringentes.

CICLO DE VIDA

La paragonimiasis es una enfermedad del hombre y de los animales (zoonosis) producida por parásitos del género **paragonimus**, los cuales cumplen un complejo y fascinante ciclo de vida en la naturaleza, en el que participan 2 huéspedes intermedios: un caracol de agua dulce y un crustáceo. El hombre se infecta al ingerir carne cruda o inadecuadamente cocida de cangrejos y mariscos de agua dulce que contienen la forma metacercaria del parásito. Los parásitos adultos se encapsulan dentro del parénquima pulmonar, por lo general cerca de los bronquiolos. Cuando alcanzan su madurez, los parásitos adultos eliminan huevos pardos operculados que pasan a los bronquiolos y se eliminan con la tos. Pueden ser detectados en el esputo de personas infectadas o en sus heces si se degluten el esputo. En agua dulce los huevos toman un período de 2 a 9 semanas para embrionarse en el ambiente, hasta culminar su primer estadio larvario, bajo la forma de miracidio. Este miracidio vive durante un período corto en el agua, presenta movimiento ciliar y nada hasta que encuentra y penetra al primer hospedero intermediario.

El primer hospedero es siempre un molusco gasterópodo de agua dulce. El miracidio lo penetra y se transforma en esporocisto. En su interior se da un proceso de reproducción activa y posterior transformación a redias, las cuales a su vez se multiplican y evolucionan a cercarias. Las cercarias perforan el tegumento de los moluscos y salen al medio exterior, donde permanecen nadando con la ayuda de su cola, hasta encontrar el segundo hospedero, un crustáceo. En este último desarrollan las metacercarias que se localizan en el hepatopáncreas o en los músculos.

Los mamíferos se infectan cuando ingieren los cangrejos crudos. La metacercaria llega al intestino, atraviesa la pared intestinal y cae en la cavidad peritoneal, y por un trofismo especial se dirige al diafragma, lo atraviesa y llega al parénquima pul-

monar. Allí se convierte en parásito adulto y permanece durante 6 años aproximadamente, produciendo daños al formar nódulos que contienen gran cantidad de huevos que son eliminados a un bronquio o a un bronquiolo al romperse el nódulo.

El parásito también se puede localizar en otros sitios del cuerpo como músculos, tejido celular subcutáneo, peritoneo, pleura, hígado, intestino, testículo, y a veces en el cerebro. Los huevos llegan al exterior al ser llevados por las secreciones bronquiales hacia la faringe donde son deglutidos y eliminados al ambiente con la materia fecal; en el caso del hombre se eliminan también mediante el esputo. Cuando los huevos llegan al agua se embrionan y se inicia de nuevo el ciclo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La paragonimiasis frecuentemente comprometen los pulmones y el cerebro, pero se pueden presentar manifestaciones abdominales, cutáneas y linfáticas⁸.

Paragonimiasis pulmonar

En la paragonimiasis pulmonar el comienzo de los síntomas es insidioso y se caracteriza por disnea, tos crónica, sudoración nocturna y hemoptisis. Inicialmente se presenta tos con hemoptisis que corresponde a la llegada del parásito a los pulmones. Más tarde el enfermo presenta tos crónica, habitualmente más pronunciada en las mañanas. Los accesos de tos terminan con la expulsión de esputo café o rojizo. Debido a la ruptura de algunos vasos, la expulsión de sangre puede ser muy abundante y poner en peligro la vida. Pueden producirse abscesos pulmonares, neumotórax y derrame pleural. Las lesiones pulmonares pueden resolverse en un término de 10 años. La severidad de los síntomas usualmente dependen del número de larvas involucradas.

La principal diferencia con la tuberculosis pulmonar consiste en que la mayoría de los pacientes conservan un adecuado estado general y sólo eventualmente se presenta disnea, fiebre de bajo grado, dolor pleurítico y anorexia. Aunque la tuberculosis y la paragonimiasis pueden coexistir, no existe una relación causal establecida.

La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados difusos, nódulos u opacidades anulares, que por lo general no comprometen los ápices.

Paragonimiasis cerebral

La paragonimiasis cerebral es la manifestación extrapulmonar más común de la enfermedad. Los síntomas frecuentemente corresponden a los de una lesión ocupando espacio. Son comunes las convulsiones jacksonianas, parestias, afasia y alteraciones visuales. Puede haber atrofia óptica y papiledema. Las lesiones cerebrales usualmente se manifiestan dentro del año siguiente a la aparición de las manifestaciones pulmonares y ocurren más frecuentemente en los niños.

La radiografía de cráneo puede mostrar calcificaciones cerebrales. En la TAC cerebral la apariencia del compromiso cerebral es la de lesiones nodulares o masas, generalmente múltiples, que muestran realce hacia la periferia (en anillo) tras la administración del medio de contraste (Figura N° 3). En fase crónica de la infestación pueden observarse calcificaciones múltiples. En las imágenes de resonancia magnética se observan lesiones nodulares irregulares (lobuladas) que pueden mostrar alta intensidad de señal en la secuencia de T1, con edema perilesional. El realce en anillo aparece en la resonancia, de manera similar a lo observado en la TAC.

Las lesiones de la médula espinal pueden causar paraplejia, pérdidas sensoriales y deterioro del control de esfínteres.

Paragonimiasis abdominal

La paragonimiasis abdominal es probablemente más común que la cerebral, pero frecuentemente es asintomática o puede originar únicamente sintomatología leve. Puede cursar con dolor abdominal sordo y diarrea. Pueden palparse masas intraabdominales. El hígado y el páncreas son parasitados en algunas ocasiones, pero rara vez se encuentran síntomas relacionados con estos órganos. Algunos autores creen que la paragonimiasis puede estar relacionada con el desarrollo de cirrosis.

La paragonimiasis puede generalizarse y provocar linfadenitis. En la piel o el tejido subcutáneo el *P. westermani* puede causar abscesos y algunas

veces formar úlceras. *P. skrjabini* causa nódulos subcutáneos al migrar. *P. africanus* causa lesiones pulmonares y quísticas en el área mastoidea.

También se han reportado lesiones de paragonimiasis en el ojo y tejidos periorbitarios, corazón, pericardio, mediastino, seno, riñón, médula ósea y virtualmente en todos los órganos reproductores. Los síntomas en estas áreas anatómicas son variables y dependen de la localización y tamaño de los quistes o abscesos.

PATOLOGÍA

El paso de la metacercaria a través de la pared del duodeno no produce síntomas. La migración de las larvas a través del diafragma o de los sitios dentro del abdomen puede pasar desapercibida, por tanto es muy escasa la documentación histopatológica de las lesiones provocadas durante estos estadios. Presumiblemente la larva penetra los tejidos por digestión enzimática de los tejidos del hospedero.

En la paragonimiasis pulmonar, después del paso a través del diafragma, el gusano maduro penetra la pleura y puede permanecer allí o entrar al parénquima pulmonar. La maduración completa y la postura de huevos puede tardar 70 días y los gusanos adultos pueden vivir hasta por 10 años. Los gusanos adultos usualmente se alojan cerca de los bronquiolos o grandes bronquios y son rodeados por un exudado de eosinófilos y neutrófilos. Esta área prontamente es rodeada por una pared fibroquística que puede tener varios milímetros de espesor. El tamaño de los quistes es de aproximadamente 1,5 cm de diámetro y se pueden encontrar en la profundidad de los pulmones. El centro de los quistes puede ser necrótico y contener un líquido teñido de color café, aparentemente de hematina. Muchos de estos quistes eventualmente se perforan en la luz bronquiolar y descargan huevos. Otros quistes producen sangrado en el tracto respiratorio. Este material puede ser expectorado. Puede producirse bronconeumonía en áreas contaminadas por el contenido de los quistes. Los huevos localizados directamente en el parénquima pulmonar o en los bronquiolos pueden provocar la formación granulomas. Las lesiones antiguas pueden calcificarse.

No se ha establecido claramente la vía de entrada de los tremátodos al cerebro. Las rutas arterial o venosa han sido postuladas, pero la vía de acceso generalmente aceptada es la migración a través del tejido areolar que rodea vasos y nervios. Una vez en el cerebro, el tremátodo produce necrosis del parénquima, produciendo una cavidad de hasta 10 cm de diámetro, rodeada por una membrana. Puede comprometerse cualquier área del cerebro, incluyendo las meninges. Microscópicamente los quistes pueden contener huevos, restos celulares y cristales de Charcot-Leyden. En los tejidos circundantes hay eosinófilos, células plasmáticas y linfocitos. Alrededor de los huevos se pueden formar granulomas.

Lesiones similares a las descritas en el pulmón se pueden observar en varios órganos abdominales, por ejemplo en el hígado. La paragonimiasis subcutánea se presenta usualmente en el panículo adiposo del área abdominal, donde hay un infiltrado de eosinófilos y huevos dentro de los granulomas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad se establece por el cuadro clínico del paciente, caracterizado por una neumopatía crónica. Las imágenes pueden ser normales hasta en 20% de los casos⁹. La radiografía simple y la tomografía del tórax generalmente muestran áreas de consolidación pulmonar mal definida (en parches) que pueden tener componente quístico asociado; otra manifestación pulmonar es la presencia de opacidades lineales distribuidas hacia la periferia y la presencia de lesiones nodulares. También se presenta compromiso pleural manifiesto por derrame y/o engrosamiento, o neumotórax. En una serie de 71 pacientes de un grupo coreano 83% tenían radiológicamente lesiones pulmonares y 61% lesiones pleurales¹⁰.

En la TAC se pueden detectar también lesiones quísticas redondeadas de baja atenuación llenas de líquido o gas que característicamente están dentro del área de consolidación. Las opacidades periféricas vistas en las radiografías sugieren trayectos de migración de las larvas. Muy ocasionalmente puede detectarse en la TAC el parásito adulto intraquístico.

El diagnóstico diferencial con estas imágenes radiológicas incluye, en primer lugar, a la tuberculosis. Los cambios rápidos en las opacidades y las paredes más delgadas con contornos lisos en las lesiones quísticas apuntan más hacia la paragonimiasis¹¹.

El diagnóstico debe siempre ser confirmado por los hallazgos de huevos operculados, con examen fresco en un mínimo de 3 muestras de esputo y de materias fecales. Además en el esputo es de valiosa ayuda la presencia de cristales de Charcot-Leyden o de diaconita y goldis. Con el fin de separar los huevos se recomienda centrifugar la muestra con solución acuosa de hidróxido de sodio al 2%.

En estudios epidemiológicos se usa la intradermoreacción con extracto del parásito adulto en Veronal y solución salina (VBS), cuya positividad es del 90%; no indica, sin embargo, enfermedad activa porque persiste positiva durante largo tiempo en pacientes curados. En cambio la prueba de fijación del complemento con VBS es aceptada como estrechamente relacionada con actividad de la enfermedad. Las pruebas serológicas RFC y ELISA son bastantes específicas y permiten identificar la especie.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección para la paragonimiasis es praziquantel a dosis de 75 mg/kg/día, dividido en 3 tomas, durante 3 días. Produce 100% de curación con rápida regresión de la sintomatología y pocos efectos colaterales.

En ciertos casos, como el que se presenta, es necesaria la resección quirúrgica de las lesiones grandes que causen gran restricción al pulmón o invadan severamente la pared torácica¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Binford CH, Connor D. Pathology of tropical and extraordinary diseases. 1 Ed. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology; 1976; 2: 517-23.
2. Little MD, Paragonimus caliensi sp. n. and paragonimiasis in Colombia. J Parasit 1968; 54(2): 738-46.
3. Buitrago B, et al. Paragonimiasis humana: Primera descripción de un caso colombiano. Biomédica 1981; 1: 142-51.
4. Vélez ID, et al. La paragonimiasis en la comunidad indígena Emberá de Colombia. Biomédica 1995; (Supl 1): 51-3.

5. Vélez ID, et al. Estado actual de la paragonimiasis en Colombia. *Biomédica* 1997; (Supl 2): 226.
6. Velázquez LE, et al. El molusco hospedero de paragonimus emberain Sp. Parásito de la etnia Emberá en Colombia. *Biomédica* 1997; (Supl 2): 226.
7. Mahmoud A. Tremátodos (esquistosomiasis) y otras duelas. En: Mandel Gbennett y Dolin R. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 4ª Ed. 1997; 2853.
8. Botero D. Restrepo M. *Parasitosis Humanas*. Medellín: CIB 1987; p. 168-9.
9. Ogakawu M, Nwokoloc C. Radiological findings in pulmonary paragonimiasis as seen in Nigeria. *Br J Radiol* 1973, 46: 699.
10. Jung - Gi IM, Whang Hee Young, et al. Pleuropulmonary paragonimiasis: Radiological Findings in 71 patients. *AJR* 1992; 159: 39-43.
11. Gozal D, Woo MS, Ross L, et al. Radiological case of the month. *Am J Dis Child* 1992; 146: 1093-4.
12. Sawamara T, Takiya H, et al. Paragonimiasis with a tumor of the intratoracic chest wall. *Kyobu Geka* 1994; 47: 937-9.

**Correos
de Colombia**



Adpostal

CAMBIAMOS PARA SERVIRLE MEJOR A COLOMBIA Y AL MUNDO

**Estos son nuestros servicios
¡utilícelos!**

- Servicio de Correo Ordinario
- Servicio de Correo Certificado
- Servicio de Certificado Especial
- Servicio Encomiendas Aseguradas
- Encomiendas contra reembolso
- Servicio Cartas Aseguradas
- Servicio de Filatelia
- Servicio de Giros
- Servicio electrónico Burofax
- Servicio internacional APR/SAL
- Servicio "Corra"
- Servicio Respuesta Comercial
- Servicio Tarifa Postal Reducida
- Servicios Especiales

Le atendemos en los siguientes teléfonos:

334 03 04 - 341 55 36

Santafé de Bogotá D.C. Colombia

Cuente con nosotros.

Hay que creer en los Correos de Colombia

Estudios de cohortes. Generalidades

Edith Mireya Mora, OD*

INTRODUCCIÓN

Dentro de los principales diseños de investigación clínica (Figura N° 1), aparecen los estudios de cohortes.

Su principal cualidad se encuentra en el seguimiento de grupos de individuos a lo largo del tiempo con el fin de determinar quiénes desarrollarán la enfermedad motivo del estudio^{1,3}.

El término fue introducido por el epidemiólogo norteamericano W.H. Frost, quien vio la similitud con el antiguo término de origen latino (cohors), que definía a un grupo de soldados que marchaban juntos hacia la batalla, "como un solo hombre"; en investigación, es un grupo de individuos que se sigue conjuntamente a lo largo del tiempo y que comparte una determinada experiencia de exposición a un factor^{1,2,5}.

Este tipo de estudio suele llamarse (inconvenientemente) de tipo prospectivo (los hay también de tipo retrospectivo)¹ porque la recolección de los datos se hace hacia adelante en el tiempo,² observando a los individuos expuestos a un factor de riesgo antes de que se presente en ellos la enfermedad.

Elige el investigador una muestra, a partir de la población, buscando un grupo expuesto y otro no expuesto que entre sí, sean tan parecidos como sea posible, excepto en el factor de exposición y sin el desenlace; se le hace seguimiento midiendo las variables predictoras del factor de riesgo, (presente o ausente según sea el caso), mediante encuestas o exámenes periódicos, con el fin de detectar el o los desenlaces de interés. La Figura N° 2 muestra los pasos requeridos por este tipo de estudios.

Para que la información sea sólida debe seguir dos pautas importantes: primero, el tiempo de se-

guimiento debe ser significativo del curso clínico o sea que debe transcurrir el tiempo suficiente para que se exprese la enfermedad. Segundo, todos los miembros de la cohorte deben ser observados durante el período completo de seguimiento. Las deserciones distorsionan los resultados⁸.



Figura N°1. Ubicación estudios de cohorte.



Figura N° 2. Representación gráfica de los pasos para el diseño de un estudio de cohorte.

CARACTERÍSTICAS

Ventajas

Permiten detectar la **incidencia** de los desenlaces, por cuanto establece de forma directa, el riesgo absoluto de las personas expuestas que desarrollan la enfermedad concreta o trastorno investigado^{1,2}. Además son un magnífico instrumento para **la evaluación de los efectos producidos por la exposición**. El ejemplo clásico de este tipo de estudio es la relación de la leucemia con la exposición a la radiación en Hiroshima y Nagasaki, 1946-1964⁴.

Es también una potente herramienta para investigar las posibles **causas** de una enfermedad determinada, ya que se estudian los factores predispo-

* Odontóloga - Escuela Colombiana de Medicina (Universidad el Bosque).
Especialista en Gerencia Hospitalaria - Pontificia Universidad Javeriana.
Asistente de Investigación, Unidad de Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina - Pontificia Universidad Javeriana.

nentes o causales antes de que se produzca el desenlace^{1,2,5}.

Evitan **sesgos** en la identificación de variables importantes que a veces son obviadas por la dificultad que hay, en recordar puntualmente determinados eventos por parte de los individuos pertenecientes al estudio. El hecho de poder controlar este sesgo antes de que aparezca el desenlace, permite al investigador obtener datos más exactos^{1,2,5}.

El observar la exposición al factor de riesgo y sus variaciones a través del tiempo permiten al observador seguir la **lógica clínica** y preguntarse si se desarrollará la enfermedad.

Identifica enfermedades rápidamente mortales¹.

Desventajas

Este diseño suele ser **costoso** por dos razones: la primera, por el **seguimiento** de los pacientes durante **prolongados períodos de tiempo**, (latencia de la enfermedad), necesarios para poder obtener observaciones en cantidad suficiente, (**número elevado**), que permitan una frecuencia aceptable del evento y obtener resultados válidos de los desenlaces involucrados; y la segunda, por las evaluaciones periódicas requeridas como exámenes médicos y paraclínicos. Esto los hace estudios de alta complejidad y gran consumo de recursos, para que los resultados comparativos permitan establecer diferencias con significación estadística^{1,2,5,6}.

Otros inconvenientes de este tipo de estudios es la dificultad para controlar las **variables de confusión**, que como su nombre lo indica pueden alterar las asociaciones observadas, haciendo que por esto se **evalúen pocos factores de riesgo simultáneamente**^{1,2,5}.

Tampoco permiten estudios de patologías raras o afecciones de baja prevalencia, donde la frecuencia de los eventos sea tan espaciada que el recoger la muestra se haga dispendiosa e interminable¹.

Planteamientos para realizar un estudio de cohortes¹

Cuando se opte por esta alternativa en una investigación debe recordarse que los estudios de cohorte:

- Son el siguiente paso cuando estudios más económicos, no han logrado respuestas completas a preguntas importantes.
- Resuelven dilemas de resultados contradictorios en otros estudios como p. e.: casos y controles.
- Dan buenos resultados cuando deben efectuarse mediciones importantes antes de que se produzca el desenlace.
- Describen en forma precisa la incidencia y el curso clínico de la enfermedad.
- Facilitan el crear la secuencialidad deseada tanto de las variables como de los desenlaces (el factor precede al desenlace).
- Aclaran las causas de enfermedades rápidamente mortales.
- Examinan numerosas variables de desenlace.
- El seguimiento continuo de la cohorte y el acumulo de los desenlaces hacen que el estudio gane poder.
- Producen inferencias sólidas en la medida que se controlen adecuadamente los posibles factores de confusión.
- Pueden fortalecerse, siguiendo exhaustivamente a los integrantes del estudio
- Evitan la introducción de sesgos por medio de la estandarización de las mediciones
- Aseguran validez, cuando se enmascara a las personas que determinan los desenlaces.
- Estudian el riesgo relativo.

Criterios para seleccionar los individuos¹

- Las características de los individuos seleccionados para el estudio, deberán responder a la pregunta de investigación.
- Si el individuo no puede desarrollar el desenlace, no incluirlo dentro del estudio.
- La muestra a estudiar debe en lo posible ser mantenida desde el período inicial.
- De darse el caso de individuos que presenten el desenlace con anterioridad no rechazarlos si existe la posibilidad de recurrencia del evento.
- Buscar en la muestra una incidencia relativamente alta de los desenlaces, ayudará a disminuir costos.
- La selección de la muestra idealmente, debe ser de forma probabilística.
- Para evitar los factores de confusión se debe tratar de aparear los grupos por edad, sexo, raza, condiciones socioeconómicas, etc.

Estrategias para el seguimiento

Como ya se enunció, uno de los grandes problemas de los estudios de cohortes es el mantener a los individuos dentro del estudio, durante las diferentes etapas del mismo.

- Para disminuir la deserción, pueden tomarse ciertas medidas utilizadas por investigadores experimentados; Cummings, por ejemplo, habla de dividir las en dos fases, la de diseño-reclutamiento y la de seguimiento propiamente dicha.
- En la fase de diseño, contemplar la posibilidad de que individuos que no tienen un domicilio estable, o que no pertenecen al área de influencia del desarrollo del estudio, no se tengan en cuenta.
- De salvar este obstáculo, mantener una base de datos actualizada con nombre, dirección, teléfono (casa y/u oficina), número de identificación, número del seguro social, etc, así como datos de alguna persona próxima que pueda dar razón en caso necesario, facilitando la búsqueda y seguimiento periódico.
- Esto con la finalidad, de mantener el contacto y la motivación permanente de los individuos y determinar el momento exacto de aparición del desenlace motivo del estudio.

Apuntes para el análisis (incidencia y riesgo relativo)

Antes de ampliar este ítem, se recordarán conceptos como: incidencia, riesgo, riesgo relativo.

La **incidencia** se refiere a la cuantificación de eventos que se presentan o suceden por primera vez, durante un período determinado, lográndose por medio de una proporción, en la cual el numerador es el número de eventos observados durante ese tiempo y el denominador es el número total de sujetos estudiados. Cuando se mide incidencia en una cohorte se observa entonces, el número de enfermos que se presentan en el período con respecto al total de la población expuesta o no al factor. El primer dato corresponde al numerador y el segundo al denominador, con base en ellos se calcula una tasa de incidencia. (Elant-Johnson, 1975; Kleinbaum y col, 1982; Rothman, 1986)⁷.

En cuanto al **riesgo** tenemos que es la probabilidad de que algún hecho desfavorable se presen-

te; o sea la probabilidad de que personas sanas, pero expuestas a ciertos agentes (factores de riesgo) contraigan la enfermedad⁸.

El **riesgo relativo (RR)** determina cuántas veces más probable es que personas expuestas a un factor de riesgo desarrollen una enfermedad, en comparación a aquellas que no han estado expuestas. A esto es lo que se llama (RR) o razón de riesgo y no es más que la razón entre la incidencia de las personas expuestas y no expuestas. Esto nos indica la fuerza de asociación entre determinada exposición y la enfermedad^{5,7,8,9}.

La información obtenida en este tipo de estudios se resume en una tabla de 2 x 2. Tal como se presenta en la Figura N° 3.

		Efecto o enfermedad		
		+	—	TOTAL
Exposición Factor de riesgo	+	a	c.	a.+c
	—	b	d.	b.+d
TOTAL		a.+b	c.+d	n

Donde:

(a) Corresponde a personas expuestas que desarrollaron la enfermedad

(c) Personas expuestas que no desarrollaron la enfermedad

(b) Personas no expuestas que desarrollaron la enfermedad

(d) Personas no expuestas que no desarrollaron la enfermedad

(n) Total de sujetos del estudio

(a+c) Grupo expuesto al factor de riesgo

(b+d) Grupo no expuesto al factor de riesgo

Figura N° 3. Análisis de la información obtenida en un estudio de cohorte.

Se procede entonces a determinar la incidencia de la enfermedad en los expuestos y no expuestos, lo que esquemáticamente sería:

1. Incidencia de expuestos:

$$\frac{a}{a+c} \quad \begin{array}{l} \text{Enfermos expuestos} \\ \text{Total de personas expuestas} \end{array}$$

2. Incidencia de no expuestos:

$$\frac{b}{b+d} \quad \begin{array}{l} \text{Enfermos no expuestos} \\ \text{Total de personas no expuestas} \end{array}$$

3. El riesgo relativo:

$$\frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}} \quad \begin{array}{l} \text{Incidencia de expuestos} \\ \text{Incidencia de no expuestos} \end{array}$$

Este resultado nos indica cuantas veces es más probable de desarrollar una enfermedad en los individuos expuestos con respecto a los no expuestos.

Nota: Al utilizar las tablas de 2 x 2, no debe aprenderse las formulas de memoria sino, entender los conceptos, ya que en la literatura se puede encontrar que diferentes autores, pueden utilizar nomenclaturas diferentes para cada una de las cillas y el lector no experimentado podría confundirse.

Por ejemplo, en el estudio realizado de Hiroshima y Nagasaki se buscó la relación entre el riesgo de sufrir leucemia y la distancia al epicentro de la explosión. En las personas que vivían a 1km o menos del epicentro se encontró una incidencia de leucemia de 161.6/100.000 habitantes, mientras que en aquellas que vivían a mas de 3 km. se encontró una incidencia de 4.2/100000, lo que daría un RR de 38.4. Esto significa que es 38.4 veces más probable que se desarrolle leucemia en una persona que vive cerca al epicentro con respecto a vivir a mas de 3 km.

En otros casos, el RR puede dar menor de 1 lo que establecería un eventual factor de protección.

Por ejemplo en el estudio realizado por Zañarta y cols, para determinar la relación entre el uso de progestágenos y el cáncer de mama, encontró que la incidencia de cáncer de mama entre las mujeres que tomaban progestágenos fue de 2/10000 mientras que en aquellas que no utilizaban el medicamento la incidencia fue de 2.53, lo que da un RR de 0.79.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cummings S. Diseño de la Investigación Clínica. Un enfoque epidemiológico. Ed. Doyma. Barcelona España; 1993.
2. Ruíz A. Estrategias de Investigación en Medicina Clínica. Documento sin publicar.
3. Riegelmann RK. Studying a Study and Testing a Test: How to read the medical literature. 1ª ed. Boston: Little, Brown and Company; 1981.
4. OPS. El Desafío de la Epidemiología. Problemas y Lecturas Seleccionadas. Publicación Científica No.505. Washington D.C. E.U.A.; 1989.
5. Guerrero R, González C, Medina E. Epidemiología. Fondo Educativo Interamericano. E.U.A.; 1981.
6. Lilienfeld/Lilienfield. Fundamentos de Epidemiología. Fondo educativo Interamericano; 1983.
7. Londoño JL. Metodología de la Investigación Epidemiológica. Editorial Universidad de Antioquia; 1995.
8. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH: Clinical Epidemiology: -the essentials. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1988.

revista colombiana de

neumología

con el apoyo de la industria farmacéutica

PREMIA a los autores de sus artículos

GLAXO DE COLOMBIA

Premio Jorge Restrepo Molina a uno de los autores del mejor artículo original publicado cada año.

Asistencia al Congreso de la ATS del siguiente año

GlaxoWellcome

BOEHRINGER INGELHEIM

Premio al autor de la mejor actualización o revisión de tema publicada cada año.

Asistencia al Congreso de la ERS del siguiente año

**Boehringer
Ingelheim**

