



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DEL SUBGALATO DE  
BISMUTO COMO AGENTE HEMOSTÁTICO EN TOMA  
DE BIOPSIA POR BRONCOSCOPIA**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN**

***NEUMOLOGÍA***

**PRESENTA:**

**DRA. CLAUDIA ADRIANA MORA LOYA**

**ASESOR:**

**DR. JAIME VILLALBA CALOCA**

**COASESORES:**

**DR. DANTE MOISES ESCOBEDO SANCHEZ  
M en C. J. RAUL OLMOS ZUÑIGA**



**MÉXICO, D.F. Agosto 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dr. Jorge Salas Hernández.  
Director de Enseñanza.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

---

Dr. Juan Carlos Vázquez García.  
Profesor Titular del Curso de Neumología.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

---

Asesor: Dr. Jaime Villalba Caloca  
Jefe del Departamento de Trasplante Pulmonar Experimental del Instituto  
Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

---

Co-asesor: Dr. Moisés Dante Escobedo Sánchez  
Jefe del departamento de Broncoscopía del Instituto Nacional de  
Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

---

Co-asesor: M en C. J. Raúl Olmos Zúñiga  
Departamento de Cirugía Experimental del Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

---

Co-asesor: Dr. Rogelio Jasso Victoria  
Jefe del Departamento de Cirugía Experimental del Instituto Nacional de  
Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"

---

Dr. Miguel Gaxiola Gaxiola  
Departamento de Morfología del Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"

---

M en C. Claudia Hernández Jiménez  
Departamento de Cirugía Experimental del Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"

*Dedico este trabajo y todo lo que representa a mi hijo hermoso, porque es la enorme luz que alumbra mi camino y el motor principal de mi vida.*

*Te amo bebé...*

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, porque gracias a su amor, dedicación, ejemplo y sacrificio soy lo que soy y estoy en donde estoy. Los amo profundamente. Gracias por apoyarme siempre.

A Oscar, por su gran amor, su inmenso apoyo y su invaluable ejemplo. Por ayudarme a ser mejor cada día. Te amo rani ...

A mis hermanos, Tessie y Jesús, por su apoyo y los momentos divertidos, por crecer a mi lado en todos los aspectos.

Al M en C Raúl Olmos, por su paciencia, dedicación con este trabajo, y sobre todo por creer en mí. Por haber abierto la puerta de la amistad

Al Dr. Dante Escobedo, al Dr. Jasso y al Dr. Villalba, por confiar en mí desde el surgimiento de esta idea, hasta el término del estudio y sus invaluable consejos

A mis asesores el Dr. Gaxiola, El Dr. Jasso, la Dra. Claudia Hernández, porque me enseñaron que el trabajo en equipo es mejor y gratamente satisfactorio. Por toda la ayuda brindada.

A todo el departamento de cirugía experimental en general, Martha, Bere, Beto, Sergio, por trabajar conmigo y contagiarme de buena vibra en todo momento.

*A Dios y a la vida por permitirme estar aquí y por llenar mi camino de ángeles que me enseñan que a pesar de los obstáculos y sinsabores, cada día tiene una luz nueva y hermosa, por la que vale la pena seguir siempre...*

## RESUMEN

### SEGURIDAD Y EFICACIA DEL SUBGALATO DE BISMUTO COMO AGENTE HEMOSTÁTICO EN TOMA DE BIOPSIA POR BRONCOSCOPIA

**INTRODUCCION:** La broncoscopia rígida o flexible son técnicas que se utilizan de manera rutinaria en neumología y son consideradas técnicas de exploración invasiva de la vía aérea, La broncoscopia no esta exenta de sufrir complicaciones siendo la hemorragia endobronquial la más común relacionadas con la toma de biopsias. Dentro del tratamiento de la hemorragia post biopsia broncoscópica se encuentra el uso de terapias locales broncoscópicas y sistémicas. Dentro de las cuales se lleva a cabo el uso de solución salina helada y adrenalina. El subgalato de bismuto es un compuesto insoluble que tiene propiedades hemostáticas, promoviendo la activación del factor de Hageman (Factor XII) iniciando la cascada intrínseca de la coagulación. Se ha utilizado solo o en combinación con adrenalina en adenoamigdalectomías, extracción de terceros molares, y ha demostrado inhibir la hemorragia trans y postoperatoria.

**OBJETIVO:** es evaluar la eficacia y la seguridad del subgalato de bismuto como agente hemostático tópico, así como los cambios radiológicos, macroscópicos y microscópicos que produce en el sitio de la toma de la biopsia y a nivel pulmonar, por efecto directo de la exposición del subgalato de bismuto.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio experimental, prospectivo y comparativo, en el cual se usaron 24 conejos Nueva Zelanda clínicamente sanos. Se dividieron en 3 grupos (n=6) a los cuales se les realizó broncoscopia pulmonar con toma de biopsia bronquial derecha con aplicación tópica de Solución salina fisiológica (SSF) a 4°C, adrenalina y subgalato de bismuto, respectivamente en el sitio de la toma de la biopsia.

**RESULTADOS:** Todos los animales sobrevivieron a la biopsia broncoscópica y al tiempo de estudio establecido, mostraron evolución clínica satisfactoria durante todo el tiempo de estudio, no se presentaron cambios radiológicos ni macroscópicos. Respecto al tiempo de sangrado se observo que los animales tratados con SSF tardaron mayor tiempo en formar coagulo en comparación con los grupos de adrenalina y subgalato ( $p < 0.001$ ). Todo el grupo de subgalato histológicamente presentó neumonitis en diferentes grados.

**DISCUSION:** No se observó clínica, radiológica, broncoscópica y macroscópicamente ningún cambio que sugiriera patología, posiblemente porque el tiempo de estudio fue muy corto y no permitió que los cambios histológicos encontrados pudieran hacerse evidentes. El subgalato de bismuto, produce neumonitis

**CONCLUSIONES:** El subgalato de bismuto es eficaz como agente hemostático en el árbol bronquial ya que disminuye el tiempo de sangrado de forma similar al que produce la adrenalina. El subgalato de bismuto es un fármaco que no puede utilizarse como agente hemostático en el árbol bronquial de conejos, porque aunque disminuye el tiempo de sangrado post biopsia de la mucosa bronquial, provoca neumonitis química.

**PALABRAS CLAVE:** Broncoscopia, complicaciones, hemorragia, hemostasia, adrenalina, subgalato de bismuto, cambios macroscópicos, cambios microscópicos, cambios histopatológicos, neumonitis química, congestión, edema, hemorragia.

## CONTENIDO

---

Portada	1
Asesores y Co-asesores	2
Dedicatoria	4
Agradecimientos	5
Resumen	6
I. Introducción	8
II. Justificación	15
III. Objetivos	16
IV. Hipótesis	16
V. Material y métodos	17
VI. Análisis Estadístico	23
VII. Resultados	23
VIII. Discusión	26
IX. Conclusiones	28
X. Anexos	29
<b>XI. Bibliografía</b>	<b>35</b>



## **XII. I. INTRODUCCIÓN.**

La broncoscopía rígida o flexible son técnicas que se utilizan de manera rutinaria en neumología y son consideradas técnicas de exploración invasiva de la vía aérea, las cuales pueden ser utilizadas como diagnósticas o terapéuticos, ya que son procedimientos que muestran buena tolerancia y baja mortalidad del .01 al 2% en diferentes series por lo que se considera segura, su práctica en niños, pacientes críticamente enfermos, inmunodeprimidos y ancianos.<sup>1 2 3</sup>

La broncoscopía puede utilizarse como método diagnóstico cuando se observan infiltrados pulmonares inexplicables, neumonías, lesiones agudas de la vía aérea y masas pulmonares, traqueales o bronquiales; mediante observación directa y toma de biopsias por punción o con pinzas. Terapéuticamente se usa para la extracción de cuerpos extraños, limpieza de la vía aérea, intubación endobronquial y resección de masas traqueales o bronquiales<sup>1 2 3</sup>

La broncoscopía al igual que otros procedimientos invasivos no esta exenta de sufrir complicaciones con la premedicación y anestesia, técnicos, efectos adversos al procedimiento y efectos de la instrumentación o biopsia. Las complicaciones observadas con la premedicación y anestésicos son depresión respiratoria, hiperexcitación, laringoespasma, broncoespasmo, hipotensión y paro cardiorrespiratorio. Dentro de los problemas técnicos se encuentran los traumatismos de la vía respiratoria o vascular. Mientras que los efectos adversos al procedimiento que más se presentan son el edema de la vía aérea, laringoespasma, broncoespasmo, hipoxemia y neumonía. Con respecto a los

efectos de la instrumentación o biopsia, los más observados son la hemorragia, enfisema mediastínico, neumotórax, infiltrados pulmonares y embolismo aéreo<sup>3</sup>

La hemorragia endobronquial es la complicación más común de las relacionadas con la toma de biopsias, la cual es originada por la ruptura de vasos arteriales al pinzar el tejido como se ha visto en algunos estudios histológicos que han revelado la presencia de pequeños fragmentos de arterias en las biopsias realizadas.<sup>3</sup> Aunque el sangrado que se presenta durante la realización del procedimiento generalmente es menor a 50 ml, autolimitado y no requiere de terapia específica, ni suspensión de la intervención, se ha reportado que una hemorragia grave que ponga en peligro la vida del paciente sometido a este tipo de procedimientos puede ocurrir en el 3–5% de los casos<sup>3. 4</sup>

En 2009 se realizaron en el departamento de broncoscopía del INER “Ismael Cosío Villegas”, 1140 procedimientos, de los cuales 730 eran de hospitalización, 252 de consulta externa y 158 provenían de otro hospital. De estos casos se complicaron 194 pacientes (17%) y la complicación más común fue la hemorragia en un 36.1% (70 pacientes) los cuales fueron tratados con medidas conservadoras (uso de solución salina helada y adrenalina en algunos casos)

Existen diversos factores clínicos que debe considerarse para valorar la realización de broncoscopía ya que predisponen al sangrado de los pacientes, dentro de estos se encuentran el carcinoma metastático, insuficiencia renal, malnutrición, pacientes inmunosuprimidos (que llegan a presentar entre el 15-26% de sangrado), diátesis hemorrágica, bronquiectasias, carcinomas broncogénicos, bronquitis, trauma del árbol traqueobronquial, trauma causado

por cuerpos extraños, micetomas y otras enfermedades cavitarias, así como los tumores carcinoides los cuales se encuentran muy vascularizados y sangran fácilmente posterior a la manipulación por broncoscopia o toma de biopsia.

Tratamiento de la hemorragia post biopsia broncoscópica.

Como ya se menciona, la hemorragia producida por toma de biopsia por broncoscopia no requiere de una terapia agresiva, pero cuando se presenta para solucionarla debe de considerarse un tratamiento sistemático que incluya principalmente el control de la vía aérea mediante oxigenoterapia y la estabilización cardiovascular, además del uso de terapias locales mediante el uso del broncoscopio y si estas no funcionan el uso de terapias sistémicas como la aplicación de drogas vasoactivas, antitusígenos, antimicrobianos, corticosteroides, agentes citotóxicos, plasmaferesis, emboloterapia y si tampoco funcionan la realización de cirugía <sup>4</sup>

*Terapias broncoscópicas locales para el tratamiento de la hemorragia post biopsia broncoscópica.*

Succión.

La succión consiste en el aspirado continuo del sangrado con el propósito de impedir la formación de coágulos gigantes que obstruyan la vía aérea, así como evitar el paso de sangre hacia áreas del árbol bronquial no afectado. Esta debe de dejar de realizarse hasta que se solo se forme un coágulo en el sitio de la lesión. <sup>4</sup>

También mediante la succión continua se busca producir un colapso alveolar distal que provoque compresión de los vasos.

Instilación de solución salina helada.

Otra opción de tratamiento para la hemorragia provocada por una biopsia broncoscópica es la instilación de solución salina helada en el sitio de sangrado para producir vasoconstricción. Es una opción rápida y fácil de realizar, pero el broncoscopista debe de estar seguro de no instilar demasiada solución que pueda ocasionar otro tipo de complicaciones y que la mayoría de la solución instilada sea recuperada por succión <sup>4</sup>

Instilación de agentes vasoactivos.

El fin aplicar agentes vasoactivos también es para producir vasoconstricción de los vasos dañados y el fármaco más utilizado para esto es la epinefrina en una dilución de 1:10,000, diluyendo 1ml de esta en 9 ml de solución salina, con una dosis máxima recomendada de 3 ml para evitar complicaciones cardiovasculares <sup>4</sup>

Otro agente que se ha probado tópicamente cuando la epinefrina no funciona es la glypresina pero se ha observado que produce efectos adversos en la circulación sistémica, frecuencia cardiaca y tono broncomotor <sup>4</sup>

También se ha usado la instilación de trombina o fibrinógeno al 2% a través del canal de trabajo del broncoscopio pero su éxito ha sido limitado <sup>4</sup>

Taponamiento broncoscópico con gasa.

Es un método que requiere de mayor instrumentación y que puede ser más traumático; ya que a través de un broncoscopio rígido y ayudado por pinzas de biopsia se introduce una gasa para producir presión sobre los vasos sanguíneos del lumen del bronquio afectado hasta que se forme un coágulo <sup>4</sup>.

Taponamiento con balón.

El taponamiento con balón es otra técnica utilizada para solucionar los sangrados por biopsia bronquial y consiste en introducir un catéter o sonda con globo que produzca presión sobre los vasos del lóbulo o segmento biopsiado.

El Catéter de Fogarty es el más utilizado y bajo vigilancia puede dejarse durante varios días, sin embargo tiene la desventaja de que producen tos que puede comprimir y producir ruptura del balón y lo puede convertir en un cuerpo extraño, además de que en algunos centros su existencia es nula.

Otra sonda usada frecuentemente es la sonda de Foley, pero esta tiene la desventaja de que no puede ser introducida a través del broncoscopio flexible.

También se ha intentado con buenos resultados el asilamiento del árbol bronquial mediante intubación con cánulas de doble lumen, sin embargo no en todos los sitios se cuenta con este tipo de sondas <sup>4</sup>

Electrocauterización y coagulación láser

Son dos métodos que producen coagulación por calor; sin embargo son costosas y requieren de equipo más sofisticados <sup>4</sup>

Cirugía.

La cirugía se debe de utilizar como ultima alternativa y cuando la hemorragia no ha podido ser solucionada con ninguna de las técnicas anteriores <sup>4</sup>

Si bien los tratamientos broncoscópicos locales con sus ventajas y desventajas han sido eficaces para solucionar las hemorragias que se presentan después de realizar una biopsia por broncoscopia, ninguno ha

mostrado ser el ideal para el tratamiento de estas por lo que se deben de buscar alternativas que permitan detener dichos sangrados con menores cantidades de fármacos (para evitar efectos secundarios, ejem; los producidos por la epinefrina y la glypresina) y sin el uso de equipos sofisticados (láser, electrocauterios, ya que en ocasiones no se cuenta con ellos) o el someter a los pacientes a cirugía.

El subgalato de bismuto es un compuesto insoluble que tiene propiedades hemostáticas, ya que promueve la formación del coágulo mediante la activación del factor de Hageman (Factor XII), el cual inicia la cascada intrínseca de la formación de trombina <sup>5 6 7</sup>

No existe en la literatura datos exactos sobre el descubrimiento del bismuto, se sabe que fue señalado en el siglo XV por Basilius Valentinus y que su nombre proviene del alemán “weisse masse” que significa masa blanca o metal blanco. Fue reconocido como elemento en el año de 1739 por Potts y Bergmann. Se desconoce su uso en tiempos antiguos, pero se comenta que las mujeres egipcias empleaban cosméticos elaborados con sales de bismuto y los europeos, desde el siglo XVI, usaron el óxido de bismuto como pintura y el nitrato básico de bismuto como cosmético blanco <sup>8</sup>

En diversos momentos de la historia se ha usado el subgalato de bismuto en el tracto gastrointestinal; sin embargo el gran auge del bismuto en la medicina británica ocurrió durante las guerras mundiales, empleándose contra la sífilis en la desinfección de heridas, en el tratamiento de la amebiasis y en la diarrea. Durante nuestro siglo varios complejos derivados del bismuto han sido empleados para el tratamiento de la sífilis, hipertensión, infecciones, afecciones de la piel y trastornos gastrointestinales<sup>8</sup>

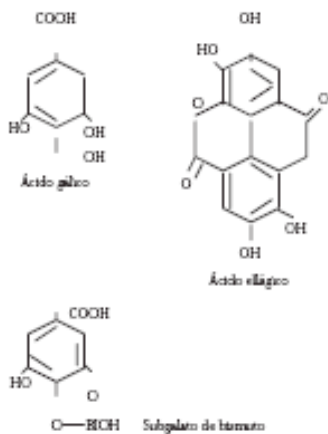


Figura 1. Estructura de ácido gálico, elágico y subgalato de bismuto.

El subgalato de bismuto es un compuesto insoluble utilizado ampliamente a principios de este siglo con fines tan variados como los son: espolvorearlo en heridas abiertas, tratamiento de angina de Vincent sífilis, y para el control del mal olor en las colostomías. Se ha utilizado también en adición a adrenalina, formando un compuesto pastoso como agente tópico. Tomando las ventajas que la adrenalina como agente vasoconstrictor adhiere al procedimiento.<sup>5</sup>

Hoy en día el uso mas común del subgalato de bismuto es como astringente y antiácido, no obstante también se ha utilizado solo o en combinación con adrenalina en las adenoamigdalectomías<sup>9 10</sup>, extracción de terceros molares, limpieza de heridas abiertas, así como en la angina de Vincent y ha demostrado inhibir la hemorragia trans y postoperatoria<sup>5 6</sup>. Aunque en ratas la aspiración continua de este fármaco provocó neumonitis leve (entre los 5-30 días de aspiración) con lesiones histológicas de reacción a cuerpo extraño<sup>9</sup>. En varios estudios realizados en humanos<sup>7 10</sup>, sólo en uno se reportó que el uso de este en 2 niños a los que se les realizó tonsilectomía provocó dificultad respiratoria la cual fue tratada satisfactoriamente con oxigenoterapia<sup>10</sup>. Con

base en lo anterior y debido a que en la literatura no existen reportes del uso de este agente en vías respiratorias inferiores se puede pensar que el subgalato de bismuto podría disminuir la presencia de hemorragia durante la realización de biopsias endobronquiales con poco riesgo de producir efectos secundarios debido a que la cantidad de fármaco utilizado es mínima.

## **II. JUSTIFICACIÓN.**

Una de las complicaciones frecuentes en la toma de biopsia de la mucosa bronquial y parénquima pulmonar en la broncoscopia es la hemorragia, que generalmente se inhibe mediante métodos mecánicos, aplicación de diversos fármacos o con el uso de electrocauterios o láser, sin embargo en ocasiones los fármacos llegan a producir efectos secundarios o no se cuenta con el equipo o material necesario, lo que dificulta el tratamiento y provoca que los pacientes sean sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos. El subgalato de bismuto es un agente que tiene actividad hemostática que ha mostrado ser eficaz para inhibir la hemorragia trans y postoperatoria en otorrinolaringología y odontología, ya que ha mostrado pocas reacciones secundarias en humanos después de su aplicación tópica en el sitio lesionado; por lo que se puede pensar que su uso en la toma de biopsias endobronquiales mediante broncoscopia, ayudará a disminuir la presencia de hemorragias después de la toma de la misma y los pacientes no desarrollarán complicaciones secundarias a la aplicación de éste, debido a que la cantidad a colocar tópicamente en mucosa bronquial biopsiada será mucho menor que la utilizada en los procedimientos otorrinolaringológicos y odontológicos.



### **III. HIPÓTESIS.**

El subgalato de bismuto es un fármaco que inhibe el sangrado de las heridas, debido a que estimula el factor XII de la coagulación; entonces su utilización como agente hemostático tópico en el sitio de la toma de biopsias de la mucosa bronquial, podría evitar los sangrados de éstas.

### **IV. OBJETIVOS.**

#### **1. Objetivo general.**

Evaluar la eficacia y la seguridad del subgalato de bismuto como agente hemostático tópico, así como los cambios radiológicos, macroscópicos y microscópicos que produce en el sitio de la toma de la biopsia y a nivel pulmonar, por efecto directo de la exposición del subgalato de bismuto.

#### **2. Objetivos específicos.**

- Determinar el tiempo de sangrado postbiopsia de bronquio principal derecho en conejos después de la aplicación tópica del subgalato de bismuto en comparación con la solución salina a 4°C y la adrenalina.

- Valorar los cambios radiológicos de tórax producidos después de la aplicación tópica del subgalato de bismuto en el sitio de la toma de la biopsia bronquial derecha en conejos.

- Evaluar los cambios macroscópicos que se producen a nivel bronquial y pulmonar por la aplicación tópica del subgalato de bismuto en el sitio de la toma de la biopsia bronquial derecha en conejos.

- Determinar los cambios microscópicos que se producen a nivel bronquial y pulmonar por la aplicación tópica del subgalato de bismuto en el sitio de la toma de la biopsia bronquial derecha en conejos.

## **V. MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se realizó un estudio experimental, prospectivo y comparativo.

### **1. Recursos.**

Esta investigación fue financiada por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER-Ismael Cosío Villegas), con la participación de los investigadores y técnicos del Departamento de Investigación en Cirugía Experimental y del Departamento de Broncoscopía del mismo Instituto.

El departamento de Cirugía Experimental proporcionó los quirófanos, monitores, broncoscopio y el instrumental necesario para la realización de las biopsias endobronquiales, tratamientos y seguimiento postbiopsia de los animales.

También intervino en este estudio, personal del Departamento de Investigación en Morfología del INER-ICV, quién procesó las muestras de los tejidos sometidos a estudio. El responsable de la descripción de los hallazgos

histopatológicos, fue el patólogo investigador de este departamento, Dr. Miguel Gaxiola-Gaxiola.

Los animales utilizados en este estudio fueron proporcionados por el bioterio del INER-ICV.

## **2. Animales de experimentación.**

Se utilizaron 24 conejos (Nueva Zelanda), sanos, sin importar el sexo o la edad, con un peso entre 2 y 3 Kg. Todos los animales fueron tratados de acuerdo a las Especificaciones Técnicas para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Norma Oficial Mexicana <sup>11 12</sup>

**2.1 Criterios de inclusión.** Se incluyeron conejos clínicamente sanos, que no presentaron antecedentes de alguna enfermedad, ni alteraciones pulmonares durante su estancia en el bioterio del INER-ICV y antes de que se les realizara el procedimiento broncoscópico

**2.2 Criterios de eliminación.** Todo animal que presentó signos clínicos de cualquier patología que no fuera provocada por la biopsia realizada.

## **2.3 Criterios de Terminación**

Todo animal que presentó signos clínicos y radiológicos provocados por el fármaco, que afectaran de manera severa su calidad de vida.

## **3. Grupos de Estudio.**

Los animales fueron divididos en 3 grupos de estudio y en todos se realizó broncoscopía pulmonar con toma de biopsia bronquial derecha con pinza y se aplicó hemostasia en el sitio de biopsia de la siguiente manera:

**Grupo I (n=6):** Broncoscopía pulmonar con toma de biopsia bronquial derecha con aplicación tópica de Solución Salina Fisiológica a 4°C en el sitio de la toma de la biopsia.

**Grupo II (n=6):** Broncoscopía pulmonar con toma de biopsia bronquial derecha con pinza y aplicación tópica de adrenalina como agente hemostático en el sitio de la toma de la biopsia.

**Grupo III (n=6):** Broncoscopía pulmonar con toma de biopsia bronquial derecha con pinza con aplicación tópica de subgalato de bismuto en el sitio de la toma de la biopsia como agente hemostático.

Los otros 6 animales se utilizaron para montar el modelo experimental.

#### **4. Anestesia.**

Los animales se prepararon con 12 horas de ayuno para sólidos y líquidos. La anestesia en todos los grupos de estudio se indujo con hidrocloreuro de xilacina (Rompun, Bayer, Leverkusen, Germany) a dosis de 0.1 mg/Kg. y 50 mg/kg. de clorhidrato de ketamina (Anesket, Pisa agropecuaria, Hidalgo, México) vía intramuscular (IM) mezclados en la misma jeringa e inmediatamente después se les aplicó dipirona (Metamizol Sódico-Nondol-Sector Salud) a dosis de 28 mg/Kg intravenoso (IV) como analgésico <sup>13</sup> Una vez anestesiados, los animales

fueron colocados sobre la mesa de cirugía en posición decúbito dorsal y se conectaron a un monitor de electrocardiografía (Datascopie Passport, New Jersey, USA) para el monitoreo de sus signos vitales. Acto seguido se procedió a la realización de la broncoscopia con toma de biopsia. Además durante todo el procedimiento a todos los animales se les administró oxígeno suplementario a través del broncoscopio y en caso necesario se ventilaron con un volumen corriente de 10 ml/kg de peso utilizando un ventilador de volumen (Harvard Apparatus, Boston MA, USA).

#### **5. Realización de la broncoscopia.**

Por vía oral y con boquilla apropiada, se introdujo un broncoscopio (Olympus P40, Tokio, Japan), se identificó la epiglotis, la cual se levantó por extensión del cuello, se observaron los repliegues vocales y se llegó a la traquea (Figura 1-A), carina principal y bronquios principales (Figura 1-B). Posteriormente se realizó inspección de cada lóbulo pulmonar, para continuar con la toma biopsia del bronquio principal derecho utilizando una pinza para biopsia (TM 3 Boston scientific Radial Jaw, Boston, USA) para canal de trabajo de 2mm, con longitud de trabajo 100cm, con lo cual se tomó un fragmento de 2mm de tejido bronquial (Figura 1C-D-E-F). Finalmente se aplicó de manera tópica el agente hemostático en el sitio de la biopsia de acuerdo al grupo de estudio. Una vez tomada la biopsia se cuantificó el tiempo de sangrado con un cronómetro digital (Timer clock, Daiger, Beijing, China).

## **6. Aplicación del tratamiento.**

En todos los grupos la aplicación del tratamiento sobre el sitio biopsiado se realizó en una sola ocasión e inmediatamente después de realizar la biopsia. En el grupo I se instilaron 3ml de SSF a 4°C, en el grupo II 1ml de una dilución (1:1000) (equivalente a 0.1mg/ml de SSF) de adrenalina (Epinefrina GI, Pisa, Guadalajara, México), mientras que en el grupo III se instilaron 3 mg de subgalato de bismuto (S-(2-Benzothiazoleyl)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-(z)-2-methoxyimino thioacetate Taihua, Taishan Xinning Pharmaceutical Packing: 25kg/drum/bag or 40kgs/drum) que es la dosis utilizada en amigdalectomías.

## **7. Evaluación.**

### **7.1 Clínica.**

El estudio tuvo una duración de 4 semanas, durante la cual realizó evaluación clínica diaria durante la primera semana post toma de biopsia y semanalmente el tiempo restante del estudio.

En esta se evaluó principalmente la presencia de estertores y evidencia clínica de dificultad respiratoria, caracterizado como el aumento de la frecuencia respiratoria, ( $>$  a 65 respiraciones por minuto) movimientos anormales de la caja torácica

Se evaluaron parámetros como:

Signos de dificultad respiratoria en reposo

La evaluación clínica consistió en realizar observación de cada animal dentro de su jaula, auscultación de ruidos respiratorios, así como datos que sugirieran infección de vías respiratorias bajas o bien neumonitis química.

## **7.2 Radiológica.**

Se tomaron placas de rayos X ventro-dorsales para evaluar el estado de la cavidad torácica (presencia de neumotórax, infiltrados alveolares, atelectasia, derrames pleurales etc.) previo a la toma de la biopsia, inmediatamente después de esta y cada semana hasta finalizar el estudio.

## **7.3 Bronoscópica.**

Los animales de experimentación se sometieron a evaluación bronoscópica antes de iniciar el estudio, inmediatamente después de realizar la biopsia y cada semana hasta finalizar el estudio, para identificar cualquier alteración post biopsia (estenosis bronquial, inflamación, edema, necrosis, neumonía).

## **7.4 Macroscópica.**

Una vez transcurridas las 4 semanas posteriores a la toma de biopsia los animales fueron sometidos a eutanasia con sobredosis de pentobarbital sódico (Anestosal, Pfizer, Estado de México, México)<sup>11 12 13</sup> y evaluó macroscópica y microscópica del sitio de la toma de biopsia.

Macroscópicamente se revisó en el sitio en el que se produjo la biopsia, si había presencia o no de fibrosis o fístulas, estenosis bronquial, edema, necrosis, neumonía o cualquier otro cambio que se presentara a nivel bronquial o pulmonar.

### **7.5 Microscópica.**

Para la evaluación microscópica se tomaron muestras de los sitios de la biopsia bronquial y de cada lóbulo pulmonar derecho, las cuales se fijaron en formaldehído al 10%, incluyeron en parafina y se les realizaron cortes de 4 $\mu$ , los cuales fueron teñidos con hematoxilina-eosina y tricrómica de Massón para evaluar la presencia de fibrosis, inflamación, infección y neumonitis. La evaluación de éstos hallazgos se realizó con base a una escala de acuerdo a la extensión de los daños en las laminillas y consistió en: leve (< 30% de afección), moderada (31-60%) y severo (61-100%)

## **VI. ANALISIS ESTADISTICO**

El análisis estadístico de todos los datos paramétricos se llevó a cabo con ANDEVA y para identificar las diferencias significativas entre grupos se utilizó la prueba de Tukey. Mientras que los datos evaluados no paramétricos se analizaron con Kruskal Wallis. Todos los valores de  $p < 0.05$  se consideraron como significativos.

## **VII. RESULTADOS.**

Todos los animales sobrevivieron a la biopsia broncoscópica y al tiempo de estudio establecido.



### **7.1 Hallazgos clínicos.**

En los 3 grupos de estudio, el 100% de los animales sometidos a biopsia broncoscópica mostraron evolución clínica satisfactoria durante todo el tiempo de estudio.

### **7.2 Tiempo de sangrado post aplicación del tratamiento.**

Con respecto al tiempo de sangrado se observó que los animales tratados con SSF (Figura 2 A-B) tardaron mayor tiempo en formar coágulo en comparación con los grupos II (Figura 2 C-D) y III (Figura 2 E-F) ( $p < 0.001$  ANDEVA, TUKEY). Al comparar entre los grupos de adrenalina y subgalato, no se observó una importante diferencia (Cuadro 1) (Gráfica 1).

### **7.3 Hallazgos radiológicos.**

Radiológicamente en ningún caso (0%) de los 3 grupos de estudio se observó presencia de neumotórax, infiltrados alveolares, atelectasia o derrames pleurales

En las radiografías de control a las semanas 1, 2, 3 y 4 no se observaron opacidades nuevas ni sugestivas de lesiones. (Figura 3)

### **7.4 Hallazgos macroscópicos.**

Macroscópicamente en el bronquio principal derecho no se observó fibrosis o fístulas, estenosis, inflamación, edema o necrosis. Así mismo en la cara externa del pulmón derecho no se observó lesión externa provocado por la aplicación del agente hemostático tópico.

### **7.5 Hallazgos microscópicos.**

Las muestras bronquiales del grupo I mostraron microscópicamente inflamación a base de linfocitos, leve en 3 (50%) casos y moderada en 1 (17%) en la serosa. Dos (33%) animales presentaron hemorragia leve y 1 (17%) moderada también en la serosa. Además 1 (17%) animal mostró leve congestión de la lamina propia y 3 (50%) severa (Figura 4-A).

Los bronquios del 100% de los conejos que recibieron tratamiento con adrenalina (grupo II) mostraron inflamación leve a base de linfocitos, además otros tres (50%) animales presentaron hemorragia leve y 3 (50%) moderada también en la serosa. (Figura 4-C)

Histológicamente el 50% (3 conejos) de las muestras bronquiales del grupo III mostraron inflamación a base de linfocitos y eosinófilos en la submucosa, 3 (50%) leve, 2 (33%) moderada y 1 (17%) severa. Los conejos que presentaron la inflamación grado 2 y 3 también mostraron presencia moderada de neutrófilos y células plasmáticas en la lámina propia. Tres animales (50%) desarrollaron hemorragia moderada en la lámina propia. También se observó congestión leve de la serosa en 2 casos (33%), moderada en 1 (17%) y severa en otro (17%) (Figura 4-E).

Con respecto a los hallazgos microscópicos en los pulmones de los conejos del grupo I presentaron congestión leve en un caso (17%) y severa en 3 (50%), así como hemorragia leve en 1 conejo (16%) y moderada en 3 (50%) (Figura 4-B).

En los pulmones de los conejos del grupo II se observó congestión leve en 4 casos (66%), moderada en 1 y severa en 1 (50%), así como hemorragia leve en 3 conejos (50%) y moderada en 1 (17%) (Figura 4-D).

En el grupo III el pulmón 1 animal mostró congestión leve y 2 severa, también se observó hemorragia leve en 2 animales (33%), moderada en 2 (33%) y severa en 2 (33%). Además en todos los casos se observó neumonitis, la cual fue leve en 1 (17%) conejo, moderada en 2 (33%) y severa en 3 (50%) (Figura 4-F)

## VIII. DISCUSION

Una de las complicaciones post realización de biopsias de la mucosa bronquial es la hemorragia, la cual puede poner en riesgo la vida de los pacientes sometidos a un procedimiento broncoscópico<sup>3 4</sup>. Para su tratamiento se han utilizado diferentes fármacos, así como técnicas que requieren del uso de equipos y materiales que en ocasiones no son accesibles en todos los hospitales del sector salud, por lo que hay que recurrir a la búsqueda de otras alternativas.

El subgalato de bismuto es un fármaco que se ha utilizado con éxito para solucionar sangrados en odontología y otorrinolaringología, ya que activa la cascada intrínseca de la coagulación<sup>5</sup>, por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad del subgalato de bismuto como agente hemostático tópico de la mucosa bronquial, así como los cambios radiológicos, macroscópicos y microscópicos que produce en el sitio de la toma de la biopsia y a nivel pulmonar.

Este estudio mostró que el subgalato de bismuto es eficaz como agente hemostático en el árbol bronquial ya que disminuye el tiempo de sangrado de forma similar al que se produce por la adrenalina. Esto coincide con lo descrito por Mora et al<sup>5</sup>, quienes compararon la utilización de este fármaco con

adrenalina y subsalicilato de bismuto para evaluar el tiempo de sangrado después de la extracción de terceros molares y observaron que los derivados del bismuto producen coagulación más rápida que el otro medicamento, por lo que los consideraron como una alternativa, confiable, segura y altamente eficaz que puede usarse en procedimientos odontológicos de urgencia<sup>5</sup>. Nuestros hallazgos también coinciden con lo observado por un grupo de otorrinolaringólogos<sup>6,7</sup> que probaron la utilidad del subgalato de bismuto para inhibir y disminuir el tiempo de sangrado trans y post quirúrgico en adenoamigdalectomías, así como en el tratamiento de la angina de Vincent<sup>5 6</sup>. Aunque en este estudio histológicamente se observó la presencia de neumonitis en el grupo tratado con subgalato de bismuto, no se observó clínica, radiológica, broncoscópica y macroscópicamente ningún cambio que sugiriera esta patología, posiblemente porque el tiempo de estudio fue muy corto y no permitió que los cambios histológicos (neumonitis) encontrados pudieran hacerse evidentes. Sin embargo lo observado en nuestro estudio no se relaciona con los hallazgos de Murray et al quienes reportaron que el uso de este fármaco en 2 niños a los que se les realizó amigdalectomía, provocó dificultad respiratoria la cual fue tratada satisfactoriamente con oxigenoterapia<sup>10</sup>.

Los hallazgos histológicos de este trabajo mostraron que el subgalato de bismuto, para disminuir el sangrado post biopsia broncoscópica en conejos, produce neumonitis química (por aspiración del inoculo que es inherentemente tóxico a los pulmones), posiblemente porque el fármaco al ser instilado en el bronquio, al llegar al parénquima pulmonar provocó este tipo de inflamación, la cual se caracteriza por ser recurrente y crónica con daño intersticial e

intrabronquial, así como exudado intra-alveolar que finalmente se transforma en organización y fibrosis, como se ha descrito durante la aspiración de ácidos, grasas animales como la leche, aceite mineral, hidrocarburos volátiles. Nuestros hallazgos se correlacionan con lo reportado por Cozzi et al quienes sometieron a amigdalectomías ratas y encontraron que las ratas que aspiraron el subgalato mostraron neumonitis leve con lesiones histológicas de reacción a cuerpo extraño entre los 5-30 días de postaspiración<sup>9</sup>. Al igual que en nuestro estudio, en el que se demostró neumonitis en el fin de estudio de los animales a los 30 días de la aplicación del subgalato de bismuto.

La presencia histológica de hemorragia en los animales del grupo III también fue provocada posiblemente por la lesión que produjo el subgalato de bismuto como ocurre en otro tipo de neumonitis químicas en las que se presenta formación de membrana hialina y hemorragia alveolar. En este estudio probablemente no se observó formación de membrana hialina debido a que el daño provocado se encontraba en fase inicial de la enfermedad.

## **IX. CONCLUSION.**

El subgalato de bismuto es eficaz como agente hemostático en el árbol bronquial ya que disminuye el tiempo de sangrado de forma similar al que produce la adrenalina.

El subgalato de bismuto es un fármaco que no puede utilizarse como agente hemostático en el árbol bronquial, porque provoca neumonitis química.

Se confirma la hipótesis de nuestro trabajo, sin embargo debido a las lesiones provocadas como efectos adversos de este fármaco, en esta especie, limita su aplicación en humanos, y requiere mayor investigación en otras especies.

## X. ANEXOS

### FIGURAS

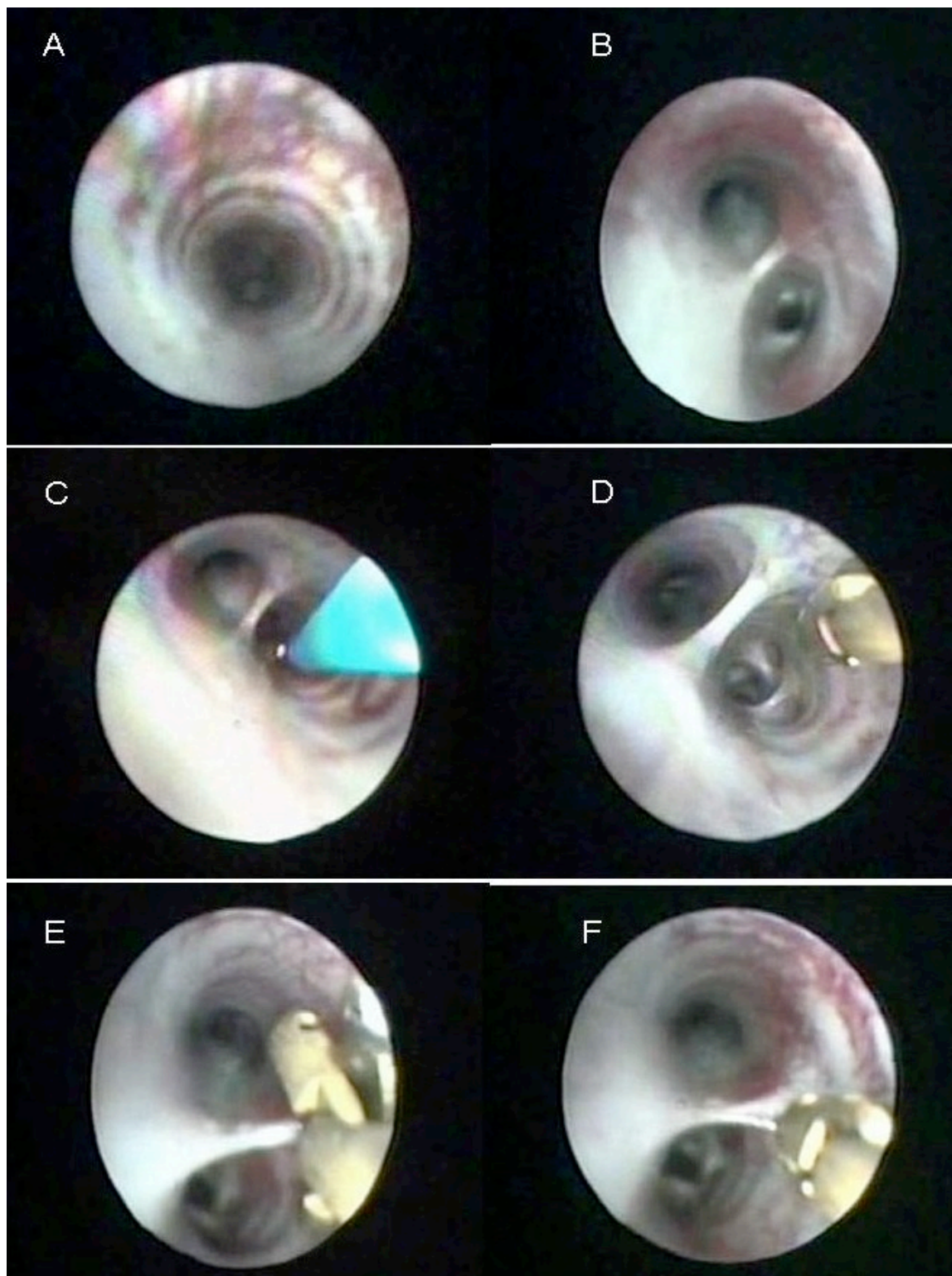


Figura 1.

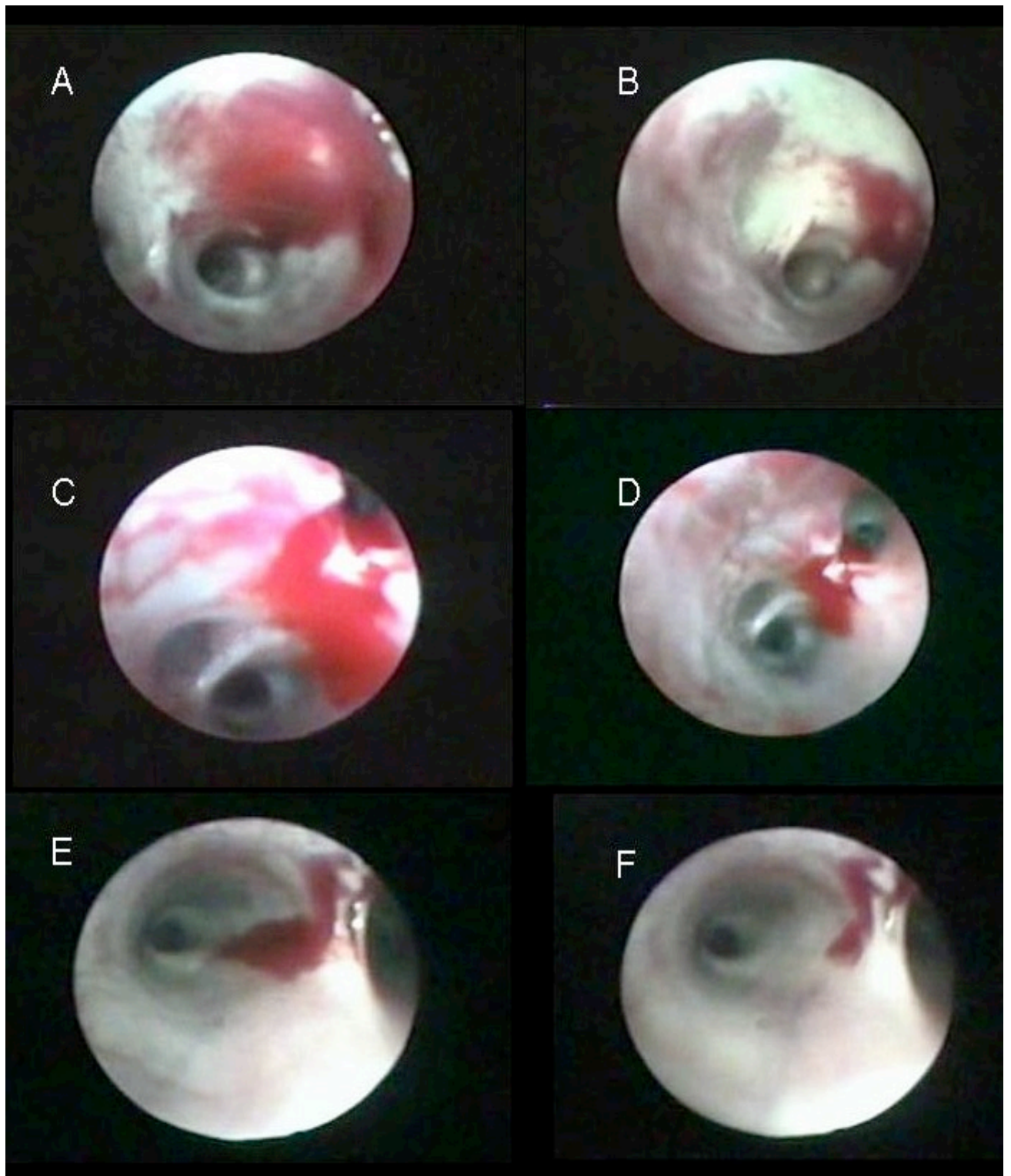
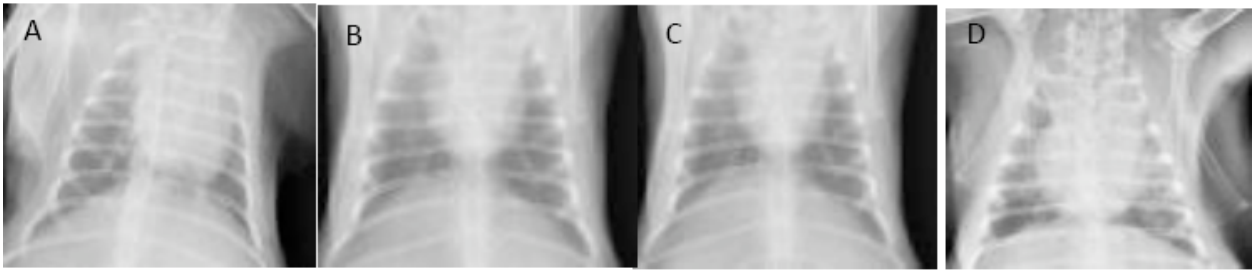
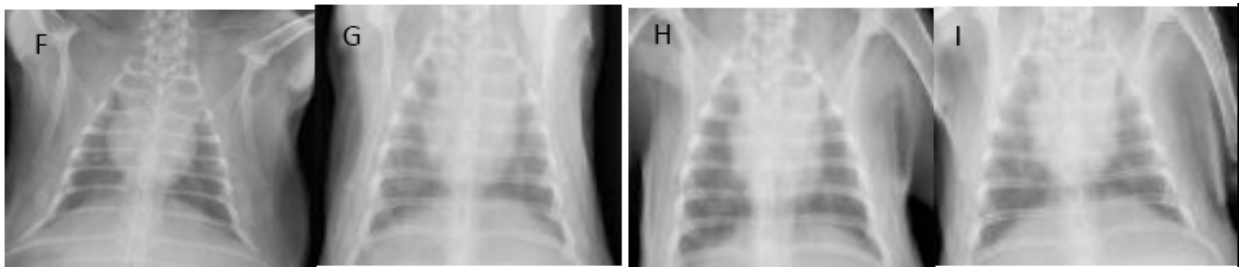


Figura 2.

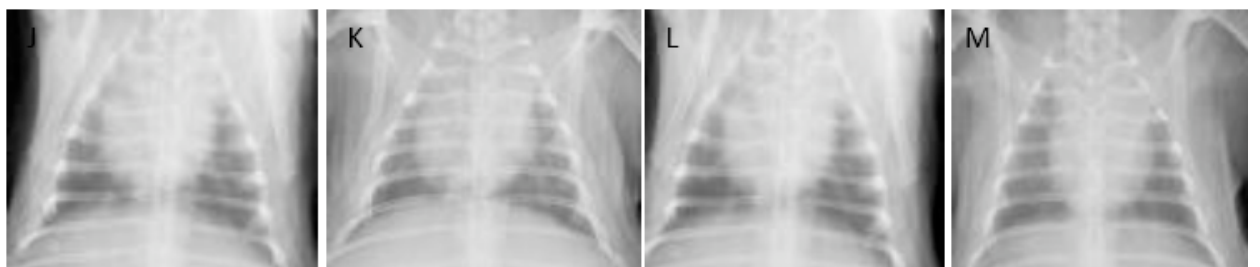




Radiografías de control en grupo I, en la 1ra (A), 2da(B), 3ra(C) y 4ta(D) semana. Se omitió la basal puesto que no se registraron cambios



Radiografías de control en grupo II, en la 1ra(F), 2da(G), 3ra(H) y 4ta(I) semana. Se omitió la basal puesto que no se registraron cambios



Radiografías de control en grupo II, en la 1ra (J), 2da(K), 3ra(L) y 4ta(M) semana. Se omitió la basal puesto que no se registraron cambios

**Figura 3**



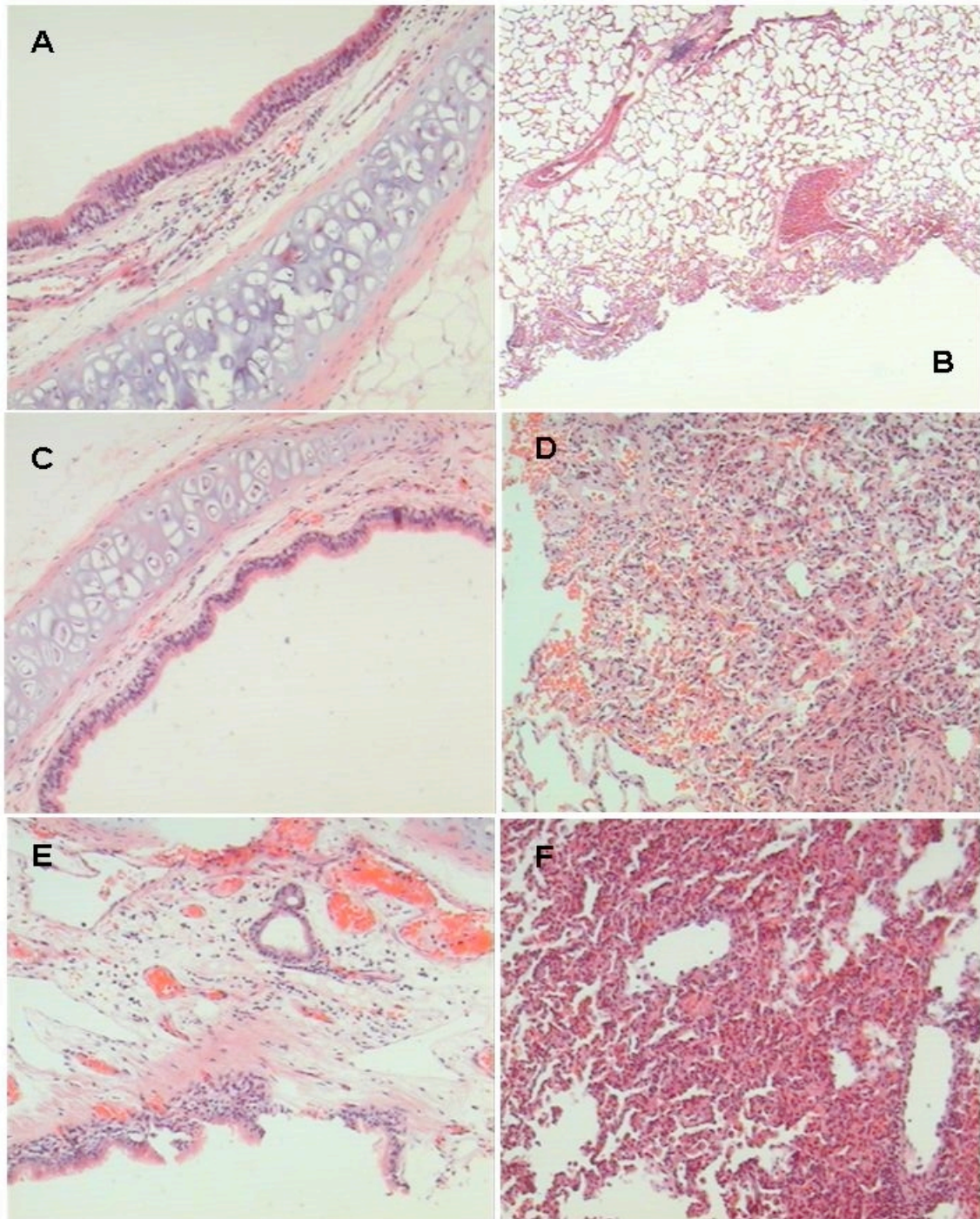


Figura 4. Microfotografía que muestra el infiltrado linfocitario en el bronquio del grupo I (A) (H-e 40x) y grupo II (C) (H-e 10x), (E) infiltrado linfocítico y eosinofílico, así como hemorragia leve en un conejo tratado con subgalato de bismuto (H-e 40x) . (B ) pulmón con congestión leve en grupo I (H-e 2x), (D) congestión, infiltrado inflamatorio y hemorragia moderada en grupo II (H-e 10x), (F) neumonitis severa en grupo de subgalato (H-e 10x).

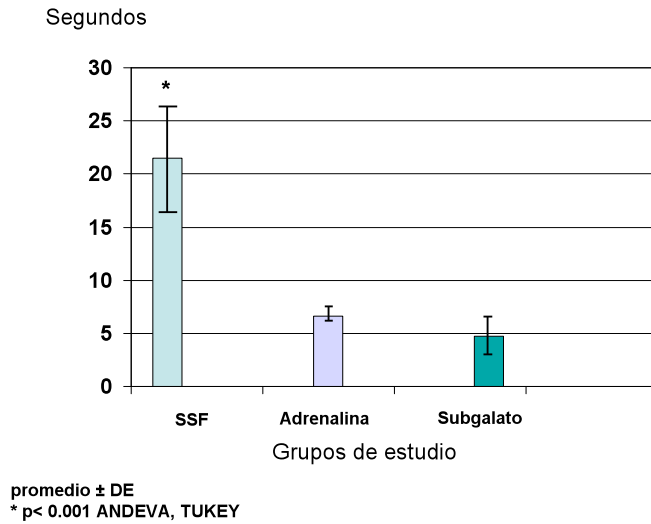
## CUADROS

<b>TIEMPOS DE SANGRADO EN SEGUNDOS</b>			
	<b>GRUPOS DE ESTUDIO</b>		
<b>ANIMAL</b>	<b>SSF</b>	<b>ADRENALINA</b>	<b>SUBGALATO DE BISMUTO</b>
1	17.00	6.00	4.00
2	19.00	8.00	2.20
3	20.00	6.10	8.00
4	18.00	6.70	4.00
5	29.40	6.20	4.00
6	25.70	6.75	6.00

**Cuadro 1.** Muestra el tiempo de sangrado por individuo en cualquier grupo de estudio.

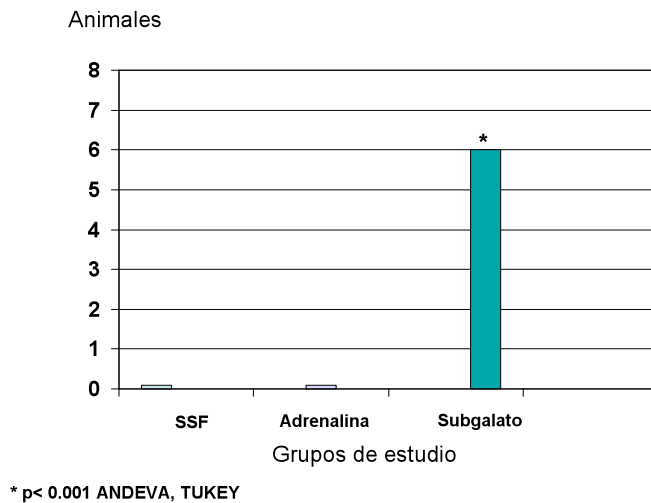
## GRAFICAS

### Tiempo de sangrado post aplicación del tratamiento hemostático



**Gráfica 1.** Muestra el tiempo de sangrado observado posterior a la aplicación del agente hemostático.

### Presencia de neumonitis en los tres grupos de estudio



**Grafica 2.** Se observa la presencia de neumonitis en los animales tratados con subgalato en el 100% de los casos.

## XI. BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> Disdier C, Sanchez de Cos J, Masa JE. Rentabilidad de la broncoscopia flexible en el diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Rev Asoc Neumol del Sur. 1997; 9: 26-39
- <sup>2</sup> Golden JA, Wang KP, Keith FM, Bronchoscopy, lung biopsy and other procedures. En Murray JF, Nadel JA Eds. Textbook of respiratory medicine. Ed. Saunders. Filadelfia, USA. 1994; 711-781
- <sup>3</sup> Haponik EF, Kvale P, Wang KP. Broncoscopia y otras técnicas. En Fishman A. Tratado de neumología. 2da Ed. Doyma S.A. Barcelona, España. 1991: 403-427.
- <sup>4</sup> Prakash, Bronchoscopy. Mayo Foundation 1994. 227-246, 141-146, 357-364.
- <sup>5</sup> T. A. Mora Loya, JJ Trujillo Fandiño, J. S. Mora Sierra. Eficacia y seguridad de la aplicación de subgalato y subsalicilato de bismuto como agentes hemostáticos después de la extracción quirúrgica de terceros molares. Revista de la Asociación Dental Mexicana Vol. LX No. 3, Mayo-Junio 2003 pp. 90-94
- <sup>6</sup> V. Callanan, A. J. Curran, D.A. Smith, P.K. Gormley, The influence of bismuth subgallate and adrenaline paste upon operating time and operative blood loss in tonsillectomy. J Laryngol Otol. 1995, 109: 206-208.
- <sup>7</sup> Sorensen WT, Henrichsen J, Bonding P. Does bismuth subgallate have haemostatic effects in tonsillectomy? Clinical Otolaryngology 1999 24, 72-74
- <sup>8</sup> M.Y. García Fernández. Desarrollo Metodológico para análisis de bismuto en matrices biológicas. Tesis Doctoral. Universidad de los Andes, Mérida Venezuela. pp. 2,3,14,15,17
- <sup>9</sup> Cozzi LM, Megerian CA, Dugue C, Barcello M, Abdul-Karim FW, Arnold JE, Maniglia AJ. Pulmonary sequelae of intraparenchymal bismuth subgallate. Laryngoscope. 1992 Jun; 102: 597-599
- <sup>10</sup> Murray AD, Gibas S, Billings KR, Biavati MJ. Respiratory difficulty following bismuto subgallate aspiration. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg. 2000; 126: 79-81
- <sup>11</sup> Estados Unidos Mexicanos. AFÍA. Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. Diario Oficial de la Federación 6 dic., 1999
- <sup>12</sup> National Institutes of Health U.S.A. Guía Para el Cuidado y Uso de Los Animales de Laboratorio. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health U.S.A. Edición Mexicana Auspiciada por la Academia Nacional de Medicina. México, D.F. 2002
- <sup>13</sup> Academy of Surgical Research. Course of Animal Anesthesia and Models. Memories of the Course of Animal Anesthesia and Models of the 12th Annual Meeting and 1ST

---

International Conference of the Academy of Surgical Research; October 1996:  
Muenster, Germany. Academy of Surgical Research, 1996