

1123786  
Zeje.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO  
" LA RAZA "**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA  
MEDICA**

**" UTILIDAD DEL ESTUDIO CITOPATOLOGICO DEL  
ASPIRADO BRONQUIAL, PARA EL DIAGNOSTICO DE  
DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIEN NACIDOS  
CON ASISTENCIA MECANICA A LA VENTILACION "**



HOSPITAL GENERAL  
CENTRO DE LA RAZA  
Trabajo del Curso de Especialidad  
de Medicina de la Facultad de Medicina

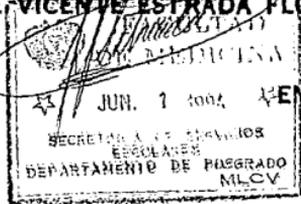
**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA**

**PRESENTA LA DOCTORA  
YOLANDA LUNA SANCHEZ**

**ASESOR DE TESIS:  
DR. JOSE VICENTE ESTRADA FLORES**



MEXICO, D. F.



ENERO 1994

**TESIS CON  
FOLIO DE ORIGEN**



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 está 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.

**A MIS PADRES.**

Por haberme dado lo mejor  
de sí " la Vida", cariño y  
fortaleza; y de esta forma,  
hacer posible uno, de los más  
grandes anhelos de mi existir.

**GINA, TERE Y ERNESTO.**

A ustedes por todo el gran cariño,  
comprensión y apoyo, en forma  
incondicional, brindados a lo largo  
de mi vida.

**JOSE LUIS.**

Por tú gran valor y lucha,  
para permitir ver la luz de  
un nuevo día. Ya que sólo se  
logra "amando la vida" y deseos  
de seguir existiendo.  
Gracias por estar con nosotros.

CARMEN.

Por todo el cariño y apoyo,  
brindados en los momentos  
de alegría y adversidad.

A todos mis maestros del Hospital  
General Centro Médico "La Raza" y  
del Hospital General Fco. del Paso  
y Troncoso, mi respeto y  
agradecimiento eterno.

LOS NIÑOS.

Ustedes, con su sonrisa  
angelical y la ternura que  
emiten en sus ojos, son mi Musa  
de inspiración, para realizar,  
uno de mis grandes sueños; ser  
" Pediastra ".

Gracias a ustedes, por todo el apoyo que me brindaron.

Dr. Emilio Villalobos Cuevas.  
Director General del Hospital  
General Centro Médico "La Raza".

Dr. José Vicente Estrada Flores.  
Neonatólogo adscrito al Servicio de  
Neonatología del Hospital General  
Centro Médico La Raza.

Dr. Joaquín Velasco Budar.  
Pediatra adscrito al servicio de  
Neonatología del Hospital General  
Centro Médico La Raza.

Dra. María Eugenia Galindo Rujano.  
Patóloga adscrita al Servicio de  
Anatomía Patológica del Hospital de  
Especialidades del Centro Médico  
La Raza.

Dr. Francisco Reyes Lara.  
Jefe del Servicio de Radiodiagnóstico  
del Hospital General Centro Médico  
La Raza.

## I N D I C E

INTRODUCCION .....	1
MATERIAL Y METODOS .....	4
RESULTADOS .....	6
DISCUSION .....	15
CONCLUSIONES .....	17
RESUMEN .....	18
BIBLIOGRAFIA .....	19

## INTRODUCCION.

En 1967, Northway y colaboradores describieron la enfermedad pulmonar secundaria a la asistencia ventilatoria, en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria.(1)

La displasia broncopulmonar es considerada una enfermedad pulmonar crónica secundaria al empleo de asistencia ventilatoria en recién nacidos, tanto en aquellos en que se administró, únicamente oxígeno, como los sometidos a ventilación mecánica. (2,3,4)

Su incidencia ha aumentado al lograrse la sobrevivencia de neonatos pretérmino cada vez más pequeños, con reportes que varían del 4% al 40% dependiendo de las series, observándose, incluso, incidencia del 70% en prematuros con peso menor a 1000 grs. y/o incluso edad gestacional menor de 28 semanas. Clínicamente se caracteriza por taquipnea, disnea, hipoxemia, hiperapnea y cambios histopatológicos a nivel pulmonar.(5,6,7)

Su patogénesis es multifactorial, pero podría resumirse, siguiendo a O'Brodovich, al considerar como factores de riesgo a: predisposición genética?, patología pulmonar aguda, daño secundario, patología pulmonar secundaria. (8)

Es muy posible que la predisposición sea un factor de idiosincrasia, como resultado de la prematuridad, común a la gran mayoría de neonatos que presentan esta patología. La patología pulmonar aguda es, generalmente, el síndrome de dificultad respiratoria (SDR). El daño secundario es generado por barotrauma, infecciones, toxicidad por oxígeno, mediadores hísticos, etc., que ocasionan lesión pulmonar y son la base del desarrollo final de la displasia broncopulmonar (DBP).(9,10)

Los criterios diagnósticos tradicionales, incluyen los cambios histológicos pulmonares, manifestados en radiografías de tórax anormales y dependencia al oxígeno después de los 28 días de edad, habitualmente, en pacientes con el antecedente de asistencia mecánica a la ventilación o, al menos, de administración de concentraciones elevadas de oxígeno ambiental.(11,12)

Los cambios radiológicos fueron divididos, originalmente, en cuatro estadios por Northway y colaboradores que son, hasta la fecha, la clasificación más aceptada. Hyde y colaboradores propusieron, en 1989, una división en sólo dos estadios, basados en consideraciones pronósticas de uno y otro, pero ésta clasificación es aún controversial. (13,14)

En 1975, Neave y Ablang describieron los cambios del epitelio bronquial observados mediante citología del aspirado bronquial en neonatos con asistencia mecánica a la ventilación, (6) posteriormente Merritt y colaboradores describieron los cambios citológicos del aspirado bronquial en recién nacidos con asistencia mecánica a la ventilación y desarrollo posterior de displasia broncopulmonar, logrando relacionar la evolución de dichos cambios con los hallazgos radiológicos en esos pacientes. (15,16,17) Los cambios citológicos fueron divididos en tres clases, que van desde cambios mínimos inflamatorios hasta diversos grados de metaplasia y displasia.

El objetivo de ésta investigación es, determinar la utilidad del estudio citopatológico del aspirado bronquial, para el diagnóstico de displasia broncopulmonar en recién nacidos con asistencia mecánica a la ventilación.

## MATERIAL Y METODOS.

Se incluyeron a 15 recién nacidos, que ingresaron a la UCIN del Hospital General Centro Médico La Raza, en el lapso comprendido del 1º de septiembre al 31 de agosto de 1993, con asistencia mecánica de la ventilación, y que cumplían con los criterios de inclusión, como son: de ambos sexos, con una edad gestacional de 24 a 42 semanas, edad de 0 a 28 días de vida, así como hoja de autorización firmada por los padres.

Fueron excluidos los pacientes, que presentaban infección local o sistémica adquirida in útero, infección respiratoria postnatal, malformaciones congénitas de vías respiratorias bajas, con hemorragia pulmonar y pacientes que permanecieron menos de dos semanas con asistencia mecánica ventilatoria.

Los recién nacidos estudiados, se les tomaron muestras de aspirado bronquial a través de la cánula orotraqueal, por semana. Para tomar la muestra, se les realizó lavado bronquial, introduciendo de 1-3 ml de solución salina al 0.9% por la cánula, con una estancia en vías respiratorias de 1-2 min., y posteriormente se obtuvo el aspirado bronquial con una sonda de alimentación y jeringa estéril. Posteriormente depositada en un tubo de ensayo con 3-4 ml de solución salina al 0.9% + 1 ml de fijador y mantenidas en refrigeración, hasta ser teñidas y analizadas.

Después las muestras fueron teñidas, con técnica de Papanicolaou y observadas por médico patólogo, con microscopio de luz y clasificados los hallazgos citopatológicos, de acuerdo a los criterios de Merritt y colaboradores.(7)

A todos los pacientes se les realizó seguimiento radiológico por semana, y sus radiografías fueron valoradas por médico radiólogo, en busca de los cambios observados por Northway y colaboradores (9), sin conocer antecedentes, datos clínicos, ni evolución de los recién nacidos.

Además se realizó seguimiento de todos los pacientes hasta los 28 día de vida extrauterina, para ver si, clínicamente y por estudio radiológico presentaban datos de displasia broncopulmonar.

Los datos obtenidos fueron colectados en hoja especial, para posteriormente realizar el análisis estadístico, por medio de estadística descriptiva y prueba de Fisher.

**RESULTADOS.**

Los 15 recién nacidos estudiados, fueron de ambos sexos (9 hombres y 6 mujeres), con una edad gestacional de 24 a 42 semanas, con una media de  $X=31.1$  y una DS 8.2; con una edad de 0 a 28 días de vida extrauterina; hijos de madres primigestas en un 46.6%; con una edad materna de 16 a 34 años, con una media de  $X= 25.5$  y una DS 8.4; y con un peso al nacimiento de 750 grs a 3000 grs, con una media  $X= 1,850$  gr y una DS 15.2; obtenidos por cesárea en el 66.6% de los casos.

Todos recibieron asistencia mecánica a la ventilación, algunos a su nacimiento y otros a las pocas horas de vida, con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) a su ingreso en 14 pacientes, y prematuridad en 13 pacientes.

A todos se les realizó, estudio citológico de aspirado bronquial por semana, reportándose los siguientes cambios: Clase I: ( 1 a 4 días) el epitelio bronquial se encuentra conservado, con capas cohesivas y organizadas de epitelio, así como numerosas células individuales intactas y bien conservadas. Estos cambios se encontraron en 9 pacientes en la primer semana de apoyo ventilatorio. Clase II: (4 a 10 días) se observan células bronquiales individuales y en pequeños racimos, con deterioro citoplásmico manifestado por pérdida de los procesos especializados y núcleos hipercrómicos y picnóticos. Epitelio bronquial regenerativo, macrofágos, espirales de Curschmann y células epiteliales metaplásicas. Dichos cambios se observaron en 6 pacientes, desde su primer semana de contar con asistencia mecánica de la ventilación, y en otros 7 pacientes éstos cambios aparecieron hasta la segunda semana.

Clase III: (después de 10 días) se encuentran células bronquiales epiteliales exfoliadas, células del epitelio bronquial con cromocentros crecidos y núcleolos regulares, además de múltiples histiocitos multinucleados. (3,7,12). En dos pacientes aparecieron éstos cambios desde la segunda semana de monitoreo, y los cuales persistieron en la 3ª y 4ª semana en un caso.

A todos los pacientes se le realizó, monitoreo de estudio radiológico por semana, encontrándose que los cambios radiológicos, suelen aparecer en forma más tardía, que en el estudio citopatológico.

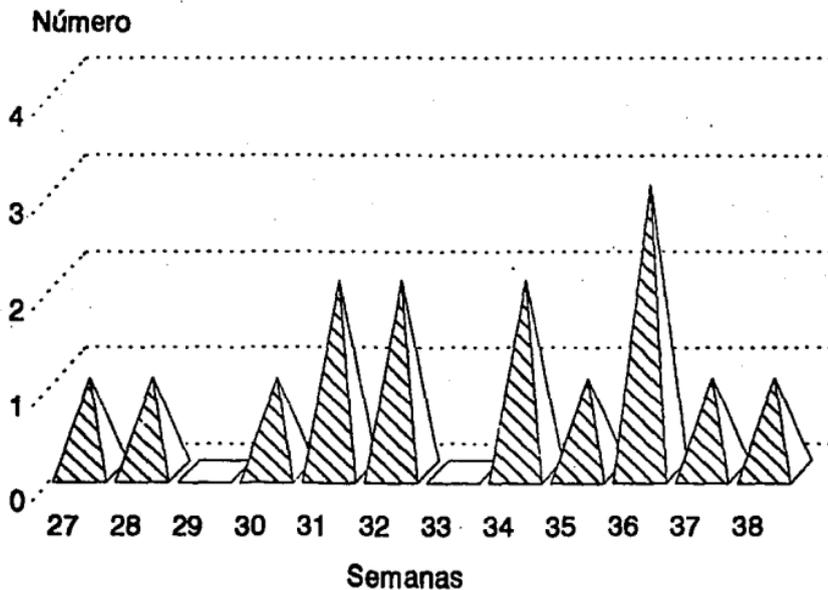
Considerando los resultados previos, se pudo demostrar, por medio de estadística descriptiva y prueba de Fisher, que la citología del aspirado bronquial es significativa en la 1ª semana del monitoreo, con una  $p < 0.05$ , y posteriormente los cambios citológicos y radiológicos aparecen casi en forma simultánea.

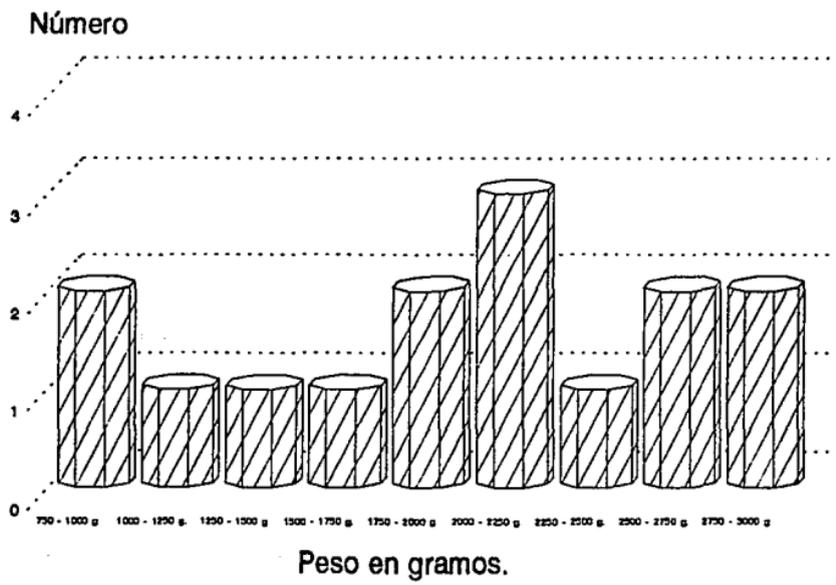
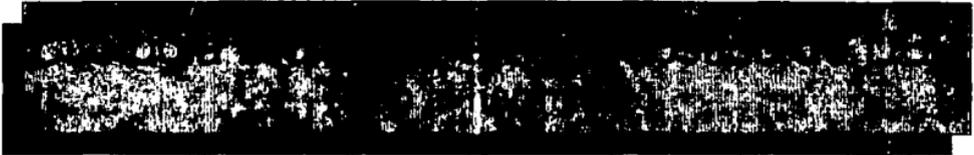
A los 15 recién nacidos se les realizó seguimiento hasta los 28 días de vida extrauterina, encontrándose que los 3 pacientes que presentaron cambios citológicos Clase II y III en forma temprana, su evolución fue más tórpida, no permitiendo disminución de los parámetros del ventilador, y por citología y cambios radiológicos con datos de DBP, los cuales posteriormente fallecieron por complicaciones, después del mes de vida. Y el resto de pacientes que sólo presentaron Clases I y II de Citología, tuvieron mejor evolución, logrando extubarse y se egresaron del servicio sin datos clínicos ni radiológicos sugestivos de DBP. Lo anterior puede estar en relación a que estadios avanzados de displasia generalmente son irreversibles.

En un paciente con evolución insidiosa, por dependencia de oxígeno, hipoxemia, hipercapnea, y una zona de atelectasia de difícil manejo, aunado a un reporte de citología Clase III con cambios radiológicos Estadio IV, posterior a su tercer semana de asistencia mecánica a la ventilación; se decidió iniciar manejo médico para displasia broncopulmonar, a base de clorotiazida, espironolactona y teofilina. Observándose buena respuesta clínica después de dos semanas, ya que se logró extubar y posterior a los 28 días de edad, sin datos clínicos ni radiológicos de DBP.

# Citología bronquial en diagnóstico de DBP.

Edad gestacional.





Citología bronquial en el diagnóstico de DBP.  
Diagnósticos de ingreso.

Diagnóstico de ingreso	Número
Prematurez	13
SDR	14
PCA	2
Hiperbilirrubinemia	2
Barotrauma	1
EHI	1
Hipocalcemia	1
HI-IV	1

# Citología bronquial en el diagnóstico de DBP. Parámetros de ventilación.

No. paciente	1ª semana	2ª semana
1	70% 18/2 40x'	85% 13/2 36x'
2	100% 20/2 48x'	30% 10/2 8x'
3	100% 18/2 48x'	50% 12/2 8x'
4	90% 18/2 34x'	90% 18/2 40x'
5	100% 20/4 20x'	40% 16/2 12x'
6	70% 18/2 48x'	60% 16/2 12x'
7	90% 18/2 24x'	40% 10/2 18x'
8	90% 20/2 56x'	40% 12/2 26x'
9	100% 24/3 44x'	80% 20/2 36x'
10	40% 9/2 16x'	100% 14/2 56x'
11	50% 18/2 6x'	40% 12/2 10x'
12	60% 18/3 48x'	50% 12/2 40x'
13	100% 20/2 44x'	60% 18/2 40x'
14	100% 30/4 80x'	40% 20/2 42x'
15	90% 15/2 40x'	50% 12/2 30x'

Valores expresados como FiO2% PIP/PEEP Ciclos x'

# GITOLOGIA DEL ASPIRADO BRONQUIAL EN EL DIAGNOSTICO DE DBP.

Cambios citológicos de acuerdo a edad.

No. paciente	1ª semana	2ª semana	3ª semana	4ª semana
1	Clase II	Clase III	Clase III *	Clase III *
2	Clase I	Clase II	Clase III **	
3	Clase II	Clase III		
4	Clase II	Clase II		
5	Clase II	Clase II		
6	Clase I	Clase II		
7	Clase I	Clase II		
8	Clase II	Clase II		
9	Clase I	Clase II	Clase III *	
10	Clase I	Clase II		
11	Clase II	Clase II		
12	Clase I	Clase II		
13	Clase I	Clase II		
14	Clase I	Clase II		
15	Clase I	Clase II	Clase III *	

\* Pacientes con diagnóstico radiológico de DBP.

\*\* Paciente que recibió tratamiento para DBP.

**Citología bronquial en el diagnóstico de DBP.  
Complicaciones.**

<b>Complicaciones</b>	<b>No.</b>
Neumotórax	2
Septicemia	2
Atelectasia pos-extubación	3
PCA	4
Muerte	3

**DISCUSION.**

La displasia broncopulmonar es considerada, como una de las principales secuelas, el síndrome de dificultad respiratoria, y que causa mayor morbilidad y mortalidad en infantes prematuros. (7)

Antes de contar con el estudio citopatológico, para identificar y monitorizar los cambios de DBP, sólo se utilizaban los estudios radiológicos, tomando en cuenta los cuatro estadios de Northway y colaboradores. Pero los primeros cambios son inespecíficos. (7,18)

La citología seriada del aspirado bronquial, a través de la cánula orotráqueal, puede ser considerada, como un método de diagnóstico temprano de DBP, ya que nos permite ver la progresión de los cambios citológicos a nivel del epitelio bronquial; los cuales pueden encontrarse desde los primeros días de recibir apoyo ventilatorio.

Merritt y colaboradores, en una serie de 108 neonatos, con una edad gestacional mayor de 28 semanas y con síndrome de dificultad respiratoria a su nacimiento, fueron monitorizados con citología de aspirado bronquial y clasificados en 3 clases; pero a su vez se realizó una correlación con los cambios radiológicos tomando en cuenta los criterios de Northway y colaboradores. Encontraron que el 70% de los pacientes desarrollaron DBP, con una citología Clase III y los cambios radiológicos ocurrieron casi en forma simultánea ( 15.5 días para la citología y 15.6 días para los cambios radiológicos). (3,7,12)

Nuestros resultados fueron similares, ya que los cambios citológicos aparecieron en forma más temprana en la primer semana de monitorización, para posteriormente igualarse los datos sugestivos de DBP a partir de la 2ª semana de estudio, tanto por estudio citopatológico como por estudio radiológico.

Por lo que, el estudio citopatológico del aspirado bronquial por cánula orotráqueal, en pacientes con SDR y con apoyo ventilatorio, puede ser considerado como una técnica de gran utilidad, para monitorizar la progresión de la lesión y reparación pulmonar, considerándose a la citología, un método útil para predecir y diagnosticar el desarrollo de DBP.

Nuestros hallazgos muestran que los cambios progresivos, en la citología del aspirado bronquial, se relaciona con desarrollo posterior de DBP, por lo que al encontrar cambios seriados en la citología, podría ser indicación de tratamiento más temprano para intentar detener la progresión del daño pulmonar.

**CONCLUSIONES.**

El estudio citopatológico del aspirado bronquial, nos permite ver la progresión, de la lesión pulmonar y diagnosticar en forma más temprana la DBP; ya que al iniciar el paciente con cambios citológicos de displasia, aunados con datos clínicos e imágenes radiológicas posteriormente; nos permitiría valorar el inicio del tratamiento médico y así de ésta forma evitar que los cambios citológicos sean irreversibles, condicionando a futuro, cierto grado de déficit pulmonar.

Considerándose así a la citología, una técnica de utilidad, para el diagnóstico temprano de DBP; además de ser un método que en un futuro, podría realizarse como, un estudio básico para el monitoreo de pacientes prematuros, con SDR y asistencia mecánica a la ventilación, por su alta incidencia de desarrollar displasia broncopulmonar.

**RESUMEN.**

Se estudiaron a 15 pacientes recién nacidos, de ambos sexos, con una edad gestacional de 24 a 42 semanas ( con una media de 31.1 y una DS 8.2), con un rango de edad de 0 a 28 días de vida, 13 de ellos fueron prematuros, en 14 casos con síndrome de dificultad respiratoria y todos con asistencia mecánica de la ventilación, que ingresaron a la UCIN del Hospital General Centro Médico La Raza.

A todos los pacientes se les realizó estudio citopatológico de aspirado bronquial, a través de la cánula orotráqueal por semana, mientras recibían apoyo ventilatorio. Las muestras fueron teñidas con técnica de Papanicolaou y observadas al microscopio de luz, para clasificarlas de acuerdo a los criterios de Merritt y colaboradores en 3 clases. Pero a su vez los pacientes fueron monitorizados con estudio radiográfico de tórax por semana, para valorar los cambios compatibles con DBP, de acuerdo a los 4 Estadios de Northway y colaboradores.

Nuestros resultados obtenidos, demostraron que los cambios citológicos de DBP, se presentan en forma más temprana, que los cambios radiológicos, y principalmente en la 1ª semana de monitorización; por prueba de Fisher la citología presenta una  $p < 0.05$ . Por lo que debería de considerarse al estudio citopatológico del aspirado bronquial, como un método de utilidad para el diagnóstico temprano de displasia broncopulmonar.

## BIBLIOGRAFIA.

1. William H, Northway Jr MD. Observations on Bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1979; 95: 815-8
2. Sinkin RA, Phelps LD. New strategies for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 1987; 14: 599-621.
3. Merritt AT, Northway Jr WH. Bronchopulmonary dysplasia. New York: Blackwell Scientific Publications Inc. 1988: 10-37
4. Clement K, Chadelat A, Sardet, Grimfeld y Tournier G. Alveolar macrophage status in bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Res 1988; 23:470-73
5. Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia: early diagnosis, prophylaxis and treatment. Arch Dis Child 1990; 65 1082-8
6. Yeth TF, Mc Clean DA, Alayi OA. Metabolic rate and energy balance in infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr; 114:448-55
7. Merritt MD, Stuard ID, Puccia CT. Newborn tracheal aspirate cytology: clasification during respiratory syndrome and bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1981;98:949-55
8. Northway Jr WH. Bronchopulmonary dysplasia. then and now. Arch Dis Child 1990; 65: 1076-81
9. Northway WR, Rusan RC, Porter DY. Pulmonare disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967;200:276-357
10. Hyde I, English RE, Wilhams JA. The changin pattern of chronic lung disease of prematurity. Arch Dis Child 1989;64: 448-51

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

11. D'Ablang G, Bernard B, Zaharov I, Barton L, Kaplan B, Schwin CP. Neonatal pulmonary cytology and bronchopulmonary dysplasia. *Acta Cytol* 1975; 19: 21-7
12. Merritt TA, Hallman M. Interaction in the immature lung: protease-antiprotease mechanism of lung disease. *Pediatr Res* 1988;117:120-30
13. Sinkin RA, Cox C, Phelps LD. Predicting risk for bronchomonyary dysplasia: selection criteria for clinical trial. *Pediatrics* 1987; 86: 728-36
14. Miller W. Robert, Woo Peak, Kellman K.Robert, Terri S, Slagle. Tracheobronchial abnormalities in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987;111:779-82.
15. Southall DP, M.P. Samuels. Bronchopulmonary dysplasia: a new a look at management. *Arch Dis Child* 1990;65:1089-95
16. Cloherthy JP. Manual of neonatal care. United States of American; Brown and Company, 3<sup>rd</sup> Edc.: 195-207
17. Gerhardt T, Hechre D, Feller. Serial determination pulmonary function in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 1987;110: 448-56
18. Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB. Twenty-three year follow-up bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1989; 25:370-76
19. Katz R Mc, William B. Bronchopulmonary dysplasia in the pediatric intensive care unit. *Critical Care Clinics* 1988;4:755-87.
20. Abman SH, Burchel MF, Shaffer MS. Late unexpected death in hospitalized infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Dis Child* 1989;815-19.