

11237
356

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI**

PROTOCOLO DE TESIS

**CORRELACION ENTRE EL DIAGNOSTICO CLINICO Y
EL INDICE DE MACROFAGOS ALVEOLARES CARGADOS DE
GRASA OBTENIDOS DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR EN
NIÑOS.**

Tesista

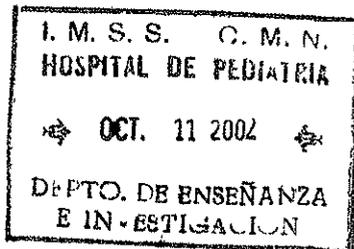
Dr. Emilio Uribe Ibarra¹

Tutor

Dra. en CM. María Elena Yuriko Furuya Meguro²

Asesor Metodológico

MC Mario H. Vargas Becerra³



Colaborador:

Dr. Guillermo Ramón García⁴

- 1. Médico residente de cuarto año de Pediatría Médica
- 2. Jefe de La División de Especialidades Médicas
- 3. Investigador Titular, Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica
- 4. Jefe de servicio de Anatomía Patológica

Correspondencia:

Dr. Emilio Uribe Ibarra
Av Durango # 9-9 Bis Edificio 201 F, Dpto 1
Col. Roma. México D F.
Tel: 55144687
E-Mail. emilouribe931@Hotmail.com

P. medeca

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

TITULO	1
ÍNDICE	2
RESUMEN	3
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	10
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	11
SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	12
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	13
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	15
TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANALISIS ESTADISTICO	17
ASPECTOS ETICOS Y RECURSOS	18
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28

RESUMEN

TITULO: CORRELACION ENTRE EL DIAGNOSTICO CLINICO Y EL INDICE DE MACROFAGOS ALVEOLARES CARGADOS DE GRASA OBTENIDOS DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR EN NIÑOS.

Uribe E, Furuya MEY, Vargas MH, Ramón G

Objetivo: Determinar la correlación del valor del índice de MACG como ayuda diagnóstica en broncoaspiración recurrente, determinar la frecuencia de enfermedades con las que se asocia, conocer los valores y comparar 3 diferentes técnicas para el diagnóstico

Material y métodos: Del archivo de Patología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI, se localizaron los informes oficiales de estudios de muestras de lavado broncoalveolar con búsqueda de lipófagos, con lectura del índice de macrófagos alveolares cargados de grasa (IMACG). Se analizó diagnóstico principal motivo del estudio, diagnósticos agregados, la frecuencia de asociación con el IMACG, los niveles del mismo y la concordancia con el estudio de SEG y gammagrafía esofágica en pacientes con y sin sospecha clínica de aspiración. Se determinaron frecuencias simples y t de Student para muestras no pareadas, significancia estadística se fijó en un nivel α de 0.05 a dos colas

Resultados: Se analizaron 210 estudios, 111 (52.86%) en pacientes masculinos de 11 días a 15 años de edad con una mediana de 7 meses. El IMACG positivo ≥ 150 se encontró en 145 (69%) con un promedio de 186.98 ± 71.88 DS. En 156 hubo sospecha clínica de aspiración y en 54 no, con valores promedios de IMACG de 155.14 ± 96.28 y 53.89 ± 93.66 ($p < 10^{-6}$) respectivamente. La positividad del IMACG se asoció más frecuentemente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), neumonía recurrente, aspirativa y lipoidea e hiperreactividad bronquial. Los valores más altos se presentaron en neumonía lipoidea, hiperreactividad bronquial, alteración de la mecánica de la deglución y ERGE. Se corroboró la sospecha clínica de aspiración en el 100% de pacientes con hiperreactividad bronquial, 81.82% de neumonía lipoidea, 77.14% del grupo de ERGE y 71.43% con neumonía aspirativa. La SEG y la gammagrafía gastroduodenal no fueron de utilidad para el diagnóstico de aspiración.

Conclusiones: Se corroboró que las enfermedades conocidas como causa de broncoaspiración fueron muy frecuentes en nuestra población, principalmente ERGE, neumonía recurrente, neumonía por aspiración y neumonía lipoidea. Los pacientes con sospecha clínica de aspiradores tuvieron significativamente mayores índices de MACG que los no aspiradores. Es necesario realizar un estudio prospectivo para evaluar a el índice de macrófagos alveolares cargados de grasa como una prueba diagnóstica en nuestro medio y determinar su valor de corte en nuestra población.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La aspiración de material digestivo hacia la vía aérea es una importante causa de enfermedad pulmonar. Cuando hay broncoaspiración de dicho material con antecedente obvio, el diagnóstico se realiza fácilmente; esto no ocurre cuando la aspiración es silente o recurrente, y aunque no traduzca síntomas o signos clínicos determina daño pulmonar. Esta situación es la que más frecuentemente se presenta en la edad pediátrica y su diagnóstico constituye un reto, ya que es muy difícil de demostrar con las técnicas disponibles y de detectarse es aún difícil establecer cuál es la etiología primaria de la enfermedad; de ahí que el diagnóstico de aspiración recurrente sea generalmente un diagnóstico de exclusión y puede ser una práctica frustrante para el pediatra.¹

La aspiración recurrente es secundaria a múltiples patologías del tubo digestivo o de la vía respiratoria, tanto congénitas como adquiridas, o bien ser secundaria a mecanismos fisiopatogénicos transitorios. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una de las más frecuentes causas que determinan aspiración, esta entidad está asociada a complicaciones respiratorias crónicas tales como asma, neumonitis por aspiración, aspiración recurrente, bronquitis crónica, bronquiectasias y una variedad de alteraciones otorrinolaringológicas en pacientes pediátricos.^{2,3}

Existen múltiples estudios encaminados a demostrar aspiración, sin embargo el estándar de oro sería la demostración de grasa de origen extrínseco en tejido pulmonar, lo cual es difícil de aplicar en la práctica clínica diaria.⁴ Por lo anterior se han buscado otros estudios a fin de demostrar reflujo y este ser indicador de aspiración. Entre los estudios a mencionar la radiografía de tórax mostraría imágenes útiles dado que el pulmón derecho es más afectado que el izquierdo y varios segmentos pueden estar afectados dando signos radiológicos que nos pueden hacer sospechar en aspiración aguda o crónica, sin embargo no es concluyente; en intentos de dilucidar el diagnóstico de aspiración se han realizado estudios del tracto gastrointestinal alto a fin de demostrar presencia de reflujo, haciendo mención de ellos la serie esofagogastroduodenal (SEGD)

muestra una sensibilidad de 49% y especificidad de 61%.⁵ La medición continua del pH esofágico tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad de 100%.⁶ el Gammagrama gastroesofágico tiene sensibilidad que va desde 59 al 93% y con imágenes tardías permite detectar paso a vía aérea.⁷ Todos los estudios mencionados anteriormente están encaminados a la detección de reflujo gastroesofágico y a pesar de este hallazgo no podemos afirmar que exista aspiración pulmonar recurrente, por lo que en intentos de dilucidar este último se han realizado otras pruebas diagnósticas a fin de demostrar la presencia de aspiración silente o recurrente.

En base a que los estudios previamente mencionados, y dado que la grasa contenida en el material gástrico que es aspirado en la vía aérea es fagocitada por los macrófagos, diversos estudios han postulado que la determinación del contenido de grasa en estas células puede ser un indicador útil para aspiración pulmonar; a este tipo de macrófagos se les conoce como macrófagos alveolares cargados de grasa (MACG) o lipófagos.⁸

En 1928, fue demostrado que los MACG pueden ser de valor diagnóstico en la corroboración de neumonía por aspiración de lípidos. Aproximadamente 45 años después, Williams y Freeman⁹ compararon 23 niños con alta sospecha de neumonía por aspiración de leche vs 24 niños control que manifestaban otro tipo de enfermedades respiratorias (infecciones, asma, laringomalacia, o reflujo gastroesofágico sin tos), encontrando cantidades significativas de macrófagos cargados de grasa en muestras de aspirado traqueal en 18 de 23 pacientes con sospecha de aspiración y en ninguno de los pacientes control.

Apoiando lo anterior y en base a lo descrito en la literatura en 1985, Corwin e Irwin⁸ describieron un índice semicuantitativo de macrófagos cargados de grasa contando 100 células obtenidas por lavado broncoalveolar dando una puntuación de 0 a 4 basado en la cantidad de lípido intracelular individual, teniendo una puntuación máxima de 400. Se estudiaron 9 adultos con aspiración confirmada por otros estudios, y fueron comparados con 40 pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar sin aspiración, y 9 voluntarios sanos. Los índices medios de los respectivos grupos fueron de 207 para el grupo con aspiración, 121 para el

grupo con enfermedad pulmonar sin aspiración, y 0.6 para los sujetos normales. Un índice mayor o igual a 100 tuvo una sensibilidad de 100% y una especificidad de 57% para aspiración. Ellos concluyeron que la sola presencia de macrófagos cargados de grasa en secreciones del tracto respiratorio inferior no es un marcador específico de enfermedad pulmonar parenquimatosa, pero el análisis semicuantitativo de estos macrófagos puede ser útil en excluir enfermedad pulmonar causada por aspiración. Colombo y Hallberg¹⁰ realizaron un estudio similar en niños comparando un grupo de 22 niños que clínica y radiológicamente tuvieron aspiración recurrente con un grupo de 23 pacientes sin sospecha clínica de aspiración, pero con enfermedades respiratorias como neumonía, laringomalacia, fibrosis quística, atelectasia, y asma. El índice medio de MACG fue de 139 (86 a 241) en los aspiradores y 21 (0 a 72) en los no aspiradores. Otro estudio comparó 74 niños con enfermedad respiratoria crónica y reflujo gastroesofágico (ERGE) vs 41 con enfermedad respiratoria crónica sin reflujo, encontrando MACG en el 85% de el grupo con reflujo y 19% en el grupo sin reflujo.¹¹

Lo contrastante de los resultados creo la necesidad de determinar un valor de corte que confirmara aspiración, lo cual se realizó en el estudio de Adams y col.¹² quienes estudiaron el índice de MACG en 80 adultos sometidos a lavado broncoalveolar por enfermedad pulmonar, sus resultados mostraron que 17 de ellos con diagnóstico de aspiración tuvieron un índice mayor de 100 con una media de 157 (rango 94 – 238); y en los restantes 62 pacientes, la media fue de 46 (rango 0-303) y solo 7 tuvieron índice mayor de 100 asignando a este valor una sensibilidad de 94% y especificidad de 89%; por lo que concluyeron que es un indicador sensible para aspiración, pero por su baja especificidad su utilidad para establecer el diagnóstico de certeza, es limitada.

Se han investigado otras técnicas útiles para identificar aspiración, entre ellas esta la determinación de lactosa en lavado broncoalveolar, técnica utilizada por Moran y cols.¹³ quienes la compararon con el índice de MACG en aspirado traqueal de neonatos intubados, en su estudio se estableció una sensibilidad de 100%, con especificidad del 22%, cuando el índice de MACG fue de mayor de

100, desafortunadamente esta determinación no es práctica ya que requiere de tiempo y equipo especial.

Se han realizado numerosos intentos para mejorar la técnica de determinación de MACG; entre ellos, el método de Collins ¹⁴ de cuantificación en grados (0, ninguno; 1, 1-25; 2, 26-50; y 3, > 50), con un valor 3 cuando el frotis tuvo más de 50 MACG, lo que resultó en una sensibilidad de 61% y una especificidad de 97%, en pacientes con el diagnóstico clínico de ERGE, aspiración o ambos

Ahrens y cols.¹⁵ reportaron una nueva forma de leer el índice de MACG, estudiaron 66 niños divididos en 3 grupos: en el primer grupo formado por 32 pacientes con asma sin respuesta a terapia convencional, bronquitis crónica o neumonía recurrente, investigaron la posibilidad de ERGE, encontrando anomalía en la determinación del pH esofágico (91.2%), y en la serie esófago gástrica (73.5%). Todos mejoraron después del tratamiento quirúrgico antirreflujo. El grupo de controles enfermos consistió de 14 niños que sufrieron neumonía recurrente debido a otras causas como estenosis de bronquio medio, aspiración de cuerpo extraño, inmunodeficiencias, bronquiectasias y discinesia ciliar primaria sin evidencia clínica ni de imagen de ERGE. El tercer grupo consistió de 20 niños controles quirúrgicos sin historia de alergia, enfermedad pulmonar crónica o infección respiratoria alta o baja en las últimas 6 semanas previas al estudio. Ellos reportaron una media de MACG de 117 (10-956) en el grupo de ERGE, 29 (5-127) en el grupo control enfermo, y 37 (5-188) en el grupo quirúrgico de control; no hubo diferencias significativas en la puntuación media de controles quirúrgicos y el grupo de neumonía. El más importante hallazgo de este estudio es que niños con ERGE y síntomas pulmonares tienen puntuación de MACG significativamente mayores. Bauer y Lyrene ¹⁶ también establecieron sensibilidad y especificidad similares en el índice de MACG con base al diagnóstico clínico de aspiración pulmonar crónica determinado por "respuesta a tratamiento".

Colombo realizó una exhaustiva revisión del tema y concluyó que el índice de MACG es un método sensible para diagnosticar aspiración crónica de alimento, y sugiere que cada institución que utilice esta prueba deberá de analizar sus datos individuales y compararlos con los resultados de la literatura.¹

En el Hospital de Pediatría del CMN S XXI, se realiza en forma sistemática la determinación de macrófagos alveolares cargados de grasa con resultado positivo o negativo, pero a partir de enero de 2000 se empezó a determinar el índice de MACG y no se ha realizado hasta el momento actual el análisis de dicho instrumento, no se ha visto qué enfermedades lo determinan y cuáles presentan los índices más altos, por lo que se justifica el presente estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existe hasta el momento un “estándar de oro” en el diagnóstico de broncoaspiración recurrente o aspiración pulmonar silente; sin embargo, de las diferentes técnicas diagnósticas utilizadas en confirmarla, la presencia de MACG ha demostrado tener la más alta sensibilidad y especificidad diagnóstica, y cuando su índice es determinado ambas aumentan. No hay un contexto definido acerca del valor de corte, según lo referido en la literatura es muy variable y van desde 67 hasta 200. En nuestro medio no se ha investigado qué enfermedades se asocian a la presencia de MACG en muestras obtenidas de lavado broncoalveolar, tampoco se ha analizado que enfermedades se asocian a índices más altos, por lo que surgen las siguientes preguntas de investigación:

¿Que enfermedades están asociadas a la presencia de MACG en muestras obtenidas por lavado broncoalveolar?

¿Cuál es la correlación entre el índice de MACG en el diagnóstico de certeza clínico en niños?

JUSTIFICACIÓN

No se cuenta hasta el momento con un análisis y comparación de los datos de nuestra población sometida al estudio de índice de MACG. Se desconoce la frecuencia de asociación de las diversas enfermedades que la causan. La literatura mundial sugiere que cada centro que utiliza este método deberá valorarlo hacia el interior y marcar sus propios límites de significancia, por lo que se justifica estudiar y analizar la información con la que se cuenta hasta el momento actual en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

HIPÓTESIS

1. Las enfermedades que más frecuentemente se asocian con aspiración recurrente o silente en nuestro medio son: reflujo gastroesofágico, alergia a las proteínas de la leche, secuelas de corrección de malformaciones congénitas de tubo digestivo alto y pacientes con daño neurológico que presenten alteración de la mecánica de la deglución (AMD).
2. Los pacientes que tienen reflujo gastroesofágico, AMD, y neumonía por aspiración tienen índices de MACG mayores.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

General:

1. Determinar la correlación del valor del índice de MACG como ayuda diagnóstica en broncoaspiración recurrente

Específicos:

- 1.- Determinar cual es la frecuencia de las enfermedades que se asocian con la presencia MACG.
- 2.- Conocer cuales enfermedades se asocian a un índice más alto.
- 3.- Comparar tres diferentes técnicas empleadas para el diagnóstico de broncoaspiración recurrente (SEGD, Gammagrama gastroesofágico, y Lipófagos).

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

Características del lugar donde se realizara el estudio

Se realizó el estudio en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que es un hospital de tercer nivel de atención médica que atiende pacientes procedentes de los hospitales regionales y generales de zona de la región sur del valle de México, así como de los estados de Querétaro, Morelos, Guerrero y Chiapas.

Diseño

Tipo de estudio: Es un estudio retrospectivo, observacional, transversal y analítico. Casos y controles.

Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes de ambos sexos con edades comprendidas de 0 a 17 años.
- 2.- Que tengan una muestra de lavado broncoalveolar enviada al Departamento de Anatomía Patológica y que se les haya solicitado la determinación del índice de MACG por cualquier causa, en el periodo de enero de 2000 a agosto de 2002.
- 3.- Que cuenten con el reporte oficial emitido por el Departamento de Anatomía Patológica.

Criterios de exclusión

- 1.- Pacientes en los que el material obtenido no haya sido útil para la tinción correspondiente.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Del archivo del Departamento de Anatomía Patológica del hospital se identificaron a todos los pacientes que se les realizó citología de lavado broncoalveolar obtenido por broncoscopia y que se les realizó la tinción para búsqueda de MACG en el periodo comprendido del enero del 2000 a agosto del 2002.

Se incluyeron a todos los pacientes que fueron sometidos a endoscopia de la vía aérea por diferentes causas y a quienes se tomó muestra de lavado broncoalveolar. Se incluyeron tanto a pacientes con sospecha clínica de aspiración, como aquellos a los que se realizó el estudio por otras causas. El estudio se llevó a cabo siempre por uno de los dos médicos endoscopistas del departamento de neumología, y la toma de la muestra se realizó de la siguiente manera.

El procedimiento habitual para la obtención de una muestra de lavado broncoalveolar y su posterior análisis para búsqueda de MACG es el siguiente. Bajo sedación o anestesia general, se realiza intubación endotraqueal y se introduce fibrobroncoscopio flexible equipo Pentax x10 3.5mm y se realiza lavado broncoalveolar con solución salina a 1ml x Kg. de peso, la irrigación de la solución se realiza en la zona que radiológica o clínicamente fue la más afectada. El material obtenido del lavado broncoalveolar, se envía inmediatamente al servicio de patología para ser procesado. Se centrifuga a 1500 x g durante 10 minutos. El paquete celular obtenido es resuspendido en solución fisiológica y posteriormente se realiza un frotis en laminilla que es teñido con rojo oleoso para su posterior evaluación microscópica. Se analizan microscópicamente 100 macrófagos alveolares y se determina en cada uno de ellos la cantidad de grasa que tienen en su interior, graduándola en una escala de 0 a 4. Esta graduación se realiza con los siguientes criterios: 0, sin lípidos en el interior del macrófago; 1, cuando la grasa ocupa del 1 al 25% del citoplasma del macrófago; 2, la grasa ocupa del 26 al 50% del citoplasma; 3, la grasa ocupa del 51 al 75% del citoplasma y cubre parcialmente al núcleo; 4, el 76 al 100% de la superficie del macrófago está cargado de grasa y ésta cubre en su totalidad al núcleo.

La suma de todas las graduaciones en los 100 macrófagos constituye el índice de MACG, con una puntuación máxima posible de 400. Cuando no es posible visualizar 100 macrófagos y la mayoría de las células están cargadas de grasa se toma como un resultado positivo especificando dicha condición. Sabemos que existen diferencias entre un observador y otro al momento de realizar la lectura del frotis; sin embargo, en el departamento de Anatomía Patológica se ha hecho revisión de la literatura y estandarizado la técnica. Todos los estudios se leen por un médico de base en Anatomía Patológica y posteriormente se confirma la lectura entre él y el jefe de servicio quien revisó la mayor parte de los estudios.

Todos los datos se vaciaron en una hoja de captura electrónica para su análisis. Una vez identificados, se obtuvieron todos los informes oficiales de patología, y se analizaron las siguientes variables: fecha del estudio; nombre del paciente, matrícula, edad, sexo, diagnóstico por el que fue sometido al estudio, (se tomaron en cuenta todos los diagnósticos consignados en la solicitud, y se subdividieron en enfermedad principal y secundaria), presencia o no de macrófagos e índice de MACG.

De la lista de pacientes se identificaron en los archivos de los Departamentos de Radiología y de Medicina Nuclear si contaban con estudio de serie esofagogastroduodenal y de gammagrama gastroesofágico. De la hoja oficial de resultado de estos estudios, se obtuvieron las variables generales arriba mencionadas, así como las siguientes: peso, talla, diagnóstico imagenológico positivo o negativo para reflujo, grado de reflujo, y otros hallazgos del estudio.

DESCRIPCION DE VARIABLES

Variables dependientes:

1. ÍNDICE DE MACRÓFAGOS ALVEOLARES CARGADOS DE GRASA.

Definición conceptual: Índice que evalúa la cantidad de grasa fagocitada por los macrófagos alveolares.

Definición operativa: Índice de MACG asentado en la hoja oficial del estudio que fue dado del por el Médico del Departamento de Anatomía Patológica y corroborada por el Jefe del Servicio. Este índice resulta de sumar la puntuación obtenida en cada uno de 100 macrófagos alveolares de acuerdo a la cantidad de grasa fagocitada por cada uno de ellos. Cada macrófago se evalúa en una escala de 0 a 4 (véase Material y Métodos). Se consideró de acuerdo a la literatura y al valor de corte utilizado en nuestro hospital ≥ 150 como un valor positivo.

Tipo: Discreta

Escala de medición: 0 a 400

Variables independientes:

3. ENFERMEDAD PRINCIPAL.

Definición conceptual: Enfermedad que motivó la realización de los estudios.

Definición operativa: Enfermedad consignada en la solicitud del Departamento de Anatomía Patológica, y que fue el motivo de realización del estudio.

Tipo: Cualitativa, nominal

Escala de medición: Presente o ausente

4. ENFERMEDADES SECUNDARIAS.

Definición conceptual: Enfermedades agregadas y que no fueron el motivo principal de la realización del estudio.

Definición operativa: Enfermedades como segundos o terceros diagnósticos consignados en la solicitud de Anatomía Patológica.

Tipo: Cualitativa, nominal

Escala de medición: Presente o ausente

OTRAS VARIABLES ANALIZADAS

1. EDAD.

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona a partir de su nacimiento.

Definición operativa: Valor asentado como "edad" en la solicitud de los estudios.

Tipo: Cuantitativa, continua.

Escala de medición: Años, meses o días.

2. SEXO.

Definición conceptual: Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos de acuerdo a las características fenotípicas.

Definición operativa: Sexo del paciente según se especifica en la solicitud de estudios.

Tipo: Nominal

Escala de medición: Masculino, femenino.

5. SERIE ESOFAGOGASTRODUODENAL (RESULTADO DEL).

Definición conceptual: Procedimiento diagnóstico que estando el paciente en ayuno ingiere bario diluido hasta permitir distensión del esófago, estómago y duodeno, realizando rastreo radiológico y fluoroscópico durante todo el estudio y permite detectar incoordinación nasofaríngea, reflujo gastroesofágico y yeyunoduodenal.

Definición operativa: Interpretación hecha por el médico radiólogo de la serie esofagogastroduodenal, calificándola como demostrativa o no de reflujo gastroesofágico, y que así se asienta en el reporte del Departamento de Radiología.

Tipo: Cualitativa.

Escala de medición: Positiva o negativa (para reflujo gastroesofágico).

6. GAMMAGRAMA ESOFAGOGASTRICO (RESULTADO DEL).

Definición conceptual: Procedimiento que consiste en administrar al paciente una pequeña cantidad de material radiactivo, para después en una cámara de rayos gamma realizar un monitoreo del radiotrazador dentro del esófago y estomago y permite detectar reflujo gastroesofágico. Además, con imágenes tardías detecta paso de material a la vía aérea.

Definición operativa: Interpretación hecha por un médico adscrito al Departamento de Medicina Nuclear, calificando al gammagrama como demostrativo o no de reflujo gastroesofágico, y que así se asienta en el reporte de dicho Departamento.

Tipo: Cualitativa

Escala de medición: Positiva o negativa (para reflujo gastroesofágico).

TAMAÑO DE MUESTRA

Por ser un estudio retrospectivo, se incluyeron a todos los pacientes que se les realizó citología de lavado broncoalveolar del primero de enero del 2000 al 31 de agosto del 2002. De acuerdo a lo encontrado en los archivos del Departamento de Anatomía Patológica, se encontraron 250 pacientes a los cuales se les realizó la citología. Se excluyeron 36 pacientes por no tener reporte oficial del estudio o porque la muestra fue inadecuada para su tinción correspondiente.

ANÁLISIS ESTADISTICO

Se determinaron frecuencias simples y medidas de dispersión (promedios \pm desviación estándar, o medianas y extremos, según existiera distribución normal o no en la muestra). Para detectar diferencias en el índice de MACG entre pacientes con sospecha clínica o no de aspiración se empleó prueba t de Student para muestras no pareadas.

La significancia estadística se fijo en un nivel α de 0.05 a dos colas.

6. GAMMAGRAMA ESOFAGOGASTRICO (RESULTADO DEL).

Definición conceptual: Procedimiento que consiste en administrar al paciente una pequeña cantidad de material radiactivo, para después en una cámara de rayos gamma realizar un monitoreo del radiotrazador dentro del esófago y estomago y permite detectar reflujo gastroesofágico. Además, con imágenes tardías detecta paso de material a la vía aérea.

Definición operativa: Interpretación hecha por un médico adscrito al Departamento de Medicina Nuclear, calificando al gammagrama como demostrativo o no de reflujo gastroesofágico, y que así se asienta en el reporte de dicho Departamento.

Tipo: Cualitativa

Escala de medición: Positiva o negativa (para reflujo gastroesofágico).

TAMAÑO DE MUESTRA

Por ser un estudio retrospectivo, se incluyeron a todos los pacientes que se les realizó citología de lavado broncoalveolar del primero de enero del 2000 al 31 de agosto del 2002. De acuerdo a lo encontrado en los archivos del Departamento de Anatomía Patológica, se encontraron 250 pacientes a los cuales se les realizó la citología. Se excluyeron 36 pacientes por no tener reporte oficial del estudio o porque la muestra fue inadecuada para su tinción correspondiente.

ANÁLISIS ESTADISTICO

Se determinaron frecuencias simples y medidas de dispersión (promedios \pm desviación estándar, o medianas y extremos, según existiera distribución normal o no en la muestra). Para detectar diferencias en el índice de MACG entre pacientes con sospecha clínica o no de aspiración se empleó prueba t de Student para muestras no pareadas.

La significancia estadística se fijo en un nivel α de 0.05 a dos colas.

ASPECTOS ETICOS

Por ser un estudio retrospectivo sin intervención de ningún tipo, no tuvo implicaciones bioéticas, además de que los resultados fueron confidenciales. Por lo tanto, no se requirió consentimiento informado escrito ni verbal.

RECURSOS HUMANOS

Médico residente de pediatría (tesista), tutor, asesor metodológico y colaboradores.

RECURSOS MATERIALES

Hojas de papel, computadora personal y software estadístico SPSS versión 10.

RECURSOS FINANCIEROS

No se requieren.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE
ACTIVIDAD	-Delimitación del tema a estudiar. -Recuperación, revisión y selección de la bibliografía. -Planeación operativa.	Elaboración del protocolo Recabar datos. Revisión de casos. Análisis de resultados.	Escritura de tesis e informes.

ASPECTOS ETICOS

Por ser un estudio retrospectivo sin intervención de ningún tipo, no tuvo implicaciones bioéticas, además de que los resultados fueron confidenciales. Por lo tanto, no se requirió consentimiento informado escrito ni verbal.

RECURSOS HUMANOS

Médico residente de pediatría (tesista), tutor, asesor metodológico y colaboradores.

RECURSOS MATERIALES

Hojas de papel, computadora personal y software estadístico SPSS versión 10.

RECURSOS FINANCIEROS

No se requieren.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE
ACTIVIDAD	-Delimitación del tema a estudiar. -Recuperación, revisión y selección de la bibliografía. -Planeación operativa.	Elaboración del protocolo Recabar datos. Revisión de casos. Análisis de resultados.	Escritura de tesis e informes.

RESULTADOS

De los archivos del servicio de Anatomía Patológica se encontraron registrados un total de 250 estudios a los que se realizó tinción para búsqueda de MACG en citologías de lavado broncoalveolar; de las cuales solo 214 (85.6%) tuvieron un resultado oficial. Cuatro estudios se excluyeron por no haberse reportado el índice de MACG y no haberse encontrado laminilla del frotis para su revisión.

Del total de 210 estudios, las edades de los pacientes variaron de 11 días a 15 años, con una mediana de 7 meses; 111 (52.86%) correspondieron al sexo masculino y 99 (47.14 %) al femenino. A 156 (74.28%) pacientes se les solicitó búsqueda de macrófagos por sospecha de aspiración, mientras que a los 54 (25.71%) restantes se les solicitó por otras causas que se desglosan en la **tabla 1**.

Tabla 1. Otros motivos de solicitud de lavado broncoalveolar, además de la búsqueda de MACG.

MOTIVO DE LAVADO BRONCOALVEOLAR	No.	%
BUSQUEDA DE CELULAS DISPLASICAS	14	25.92
CULTIVO*	22	40.74
BUSQUEDA DE HEMOSIDEROFAGOS	2	3.70
NO ESPECIFICA	16	29.62
TOTAL	54	100

*Cultivo realizado para búsqueda de hongos, bacterias y gérmenes atípicos

En 145 (69%) de las citologías hubo presencia de MACG y el índice encontrado fue de 20 a 400, con un promedio de 186.98 ± 71.88 DS. Se encontraron 111 (52.85%) muestras con un índice de MACG positivo ≥ 150 .

De acuerdo a las solicitudes de búsqueda de MACG, la población se subdividió en 156 estudios donde existía la sospecha clínica de aspiración y 54 estudios en quienes no hubo sospecha. El promedio del índice de MACG fue de 155.14 ± 96.28 . y 53.89 ± 93.66 ($p < 10^{-6}$) respectivamente.

La **tabla 2** presenta las enfermedades principales que mas frecuentemente se asociaron con un índice MACG positivo

Tabla 2. Resultado de la búsqueda de MACG en lavados broncoalveolares realizados en diferentes enfermedades.

ENFERMEDAD PRINCIPAL	MACG POSITIVOS No. (%)	MACG NEGATIVOS No. (%)	TOTAL
ERGE	30 (71.43)	12 (28.57)	42
NEUMONIA RECURRENTE	14 (60.87)	9 (39.13)	23
NEUMONIA ASPIRATIVA	10 (66.67)	5 (33.33)	15
NEUMONIA LIPOIDEA	9 (81.82)	2 (18.18)	11
HIPERRREACTIVIDAD BRONQUIAL	8 (100)	0 (0)	8
NEUMONIA	8 (21.05)	30 (78.95)	38
AMD	6 (66.67)	3 (33.33)	9
ATELECTASIA	6 (46.15)	7 (53.85)	13
ESTRIDOR	4 (40)	6 (60)	10
DBP	1 (16.67)	5 (83.33)	6

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Para conocer con que enfermedades se asociaban los valores más altos del índice MACG se diseñó la **tabla 3** que presenta en orden decreciente los valores promedio y sus desviaciones estándar.

Tabla 3. Enfermedades principales que se asociaron a los valores más altos del índice de MACG

ENFERMEDAD PRINCIPAL	MACG POSITIVOS No. (%)	MACG NEGATIVOS No. (%)	TOTAL	Índice de MACG $\bar{X} \pm DE$
NEUMONIA LIPOIDEA	9 (81.82)	2 (18.18)	11	244.55 \pm 122.16
HIPERRREACTIVIDAD BRONQUIAL	8 (100)	0 (0)	8	211.25 \pm 46.5
AMD	6 (66.67)	3 (33.33)	9	176.67 \pm 95.92
ERGE	30 (71.43)	12 (28.57)	42	157.86 \pm 82.41
NEUMONIA ASPIRATIVA	10 (66.67)	5 (33.33)	15	152 \pm 99.66
ESTRIDOR	4 (40)	6 (60)	10	148.5 \pm 86.64
ATELECTASIA	6 (46.15)	7 (53.85)	13	126.15 \pm 128.75
NEUMONIA RECURRENTE	13 (56.52)	10 (43.48)	23	126.09 \pm 94.33
NEUMONIA	8 (21.05)	30 (78.95)	38	57.89 \pm 92.45
DBP	1 (16.67)	5 (83.33)	6	45 \pm 73.14

Tomando en cuenta todos los diagnósticos emitidos tanto los de la enfermedad principal como los secundarios, se elaboró la **tabla 4** en donde se presentan las enfermedades más frecuentes y sus índices correspondientes.

Tabla 4. Enfermedades más frecuentes tanto de diagnóstico principal como secundarios asociadas a índice de MACG.

ENFERMEDAD PRINCIPAL Y/O SECUNDARIA	MACG POSITIVOS No. (%)	MACG NEGATIVOS No. (%)	TOTAL	Índice de MACG X ± DE
ERGE	45 (67.16)	22 (32.84)	67	162.84 ± 85.19
NEUMONIA RECURRENTE	13 (56.52)	10 (43.48)	23	126.09 ± 94.33
ATELECTASIA	7 (36.84)	12 (63.16)	19	111.05 ± 114.79
AMD	14 (77.78)	4 (22.22)	18	193.61 ± 83.98
NEUMONIA ASPIRATIVA	11 (64.71)	6 (35.29)	17	145.88 ± 101.18
PREMATUREZ	7 (50)	7 (50)	14	117.14 ± 103.66
HIPERRREACTIVIDAD BRONQUIAL	12 (100)	0 (0)	12	208.75 ± 43.12
RETRAZO PSICOMOTOR	7 (58.33)	5 (41.67)	12	132.5 ± 88.54

Para conocer el porcentaje de confirmación a través de este método, se analizó cuantos estudios solicitados con sospecha de aspiración fueron confirmados, estos resultados se presentan en la **tabla 5**.

Tabla 5. Porcentaje de corroboración entre la sospecha clínica de aspiración y la confirmación por el índice de MACG positivo.

ENFERMEDAD PRINCIPAL	SOSPECHA		NO SOSPECHA		TOTAL	ACIERTO (%)
	MACG +	MACG -	MACG +	MACG -		
HIPERRREACTIVIDAD BRONQUIAL	6	0	2	0	8	100 00
NEUMONIA LIPOIDEA	9	2	0	0	11	81 82
ERGE	27	8	3	4	42	77 14
NEUMONIA ASPIRATIVA	10	4	0	1	15	71 43
AMD	6	3	0	0	9	66.67
NEUMONIA RECURRENTE	9	5	4	5	23	64 29
ATELECTASIA	5	4	1	3	13	55 56
ESTRIDOR	4	6	0	0	10	40 00
NEUMONIA	8	14	0	16	38	36 36

Ochenta y cuatro (40%) pacientes contaron con estudio de SEG D, 47 (55.95%) tuvieron resultado positivo para reflujo (en tres, grado 1; 11, grado 2; 24, grado 3; y en 9 no se determinó el grado de reflujo), en ninguno se reportó paso de medio de contraste a la vía aérea. A 66 (31.42%) pacientes se les realizó estudio de gammagrafía, de los cuales 47 (71.21%) fueron positivos para reflujo en diversos grados (5 leve; 16 moderado; 20 severo y en 6 fue positivo pero no se determinó el grado). Solo en 3 se detectó paso del radionucleótido a la vía aérea, dos de ellos con índice de MACG positivo.

DISCUSION

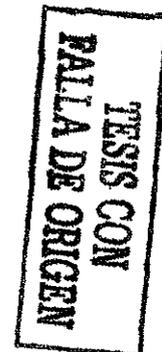
La aspiración induce daño pulmonar y ha sido descrita como una importante causa de enfermedad pulmonar crónica, desafortunadamente su diagnóstico es difícil ya que no hay una prueba estándar de oro.^{1,16}

El presente estudio se realizó con el fin de conocer cuales son las entidades que más frecuentemente se asocian con el índice de macrófagos alveolares, el cual ha sido descrito como un marcador de aspiración, y aunque no puede sustentarse como un estándar de oro es una demostrada herramienta para apoyar aspiración pulmonar crónica.^{2,8,10,12,14-16} Así mismo se deseo investigar cuales eran los valores de cuerdo a las enfermedades.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico fue el diagnóstico principal más frecuente, y el de mayor positividad para la presencia de macrófago; se sospechó acompañada de aspiración en el 83.3% de los estudios, obteniendose un elevado índice de MACG en esta población, lo anterior apoya lo reportado anteriormente por Nussbaum y cols. que encontraron en pacientes con enfermedad respiratoria crónica 85% de positividad de los macrófagos cargados con grasa en aquellos que además cursaban con ERGE.¹¹ Ya con la técnica del índice de MACG, Ahrens y col. hacen referencia a que los pacientes con ERGE tuvieron un valor significativamente mayor (media de 117), que los no aspiradores (media de 37).¹⁵

En nuestra población, neumonía recurrente, por aspiración y lipoidea conformaron un segundo grupo que corresponde a casi una cuarta parte de la población estudiada, hallazgo fácilmente explicable ya que en su fisiopatogenia esta el mecanismo aspirativo, estos resultados concuerdan con los descritos en la literatura¹²⁻¹⁶

Cuando el estudio se indicó en pacientes con hiperreactividad bronquial en un 75% se sospechaba de aspiración corroborándose en el 100%. La asociación de ERGE y asma o datos de obstrucción de la vía aérea ha sido demostrado por múltiples estudios, sin embargo la prevalencia de aspiración ha sido difícil de demostrar, existiendo estudios que apoyan una alta tasa de fenómenos aspirativos como responsables de los síntomas respiratorios en pacientes con ERGE asociado y otros hallazgos contradicen esta aseveración.¹⁹



Varios estudios que nos anteceden, tomando en cuenta la dificultad para tener un estándar de oro (biopsia de tejido pulmonar con litófagos y proceso granulomatoso inflamatorio con depósito de lípidos ⁴) han realizado la determinación de sensibilidad y especificidad dividiendo el grupo de aspiradores o no aspiradores solo basados en el diagnóstico clínico de aspiración.^{1,16} Tomando estos antecedentes, se dividió a nuestra población en aspiradores y no aspiradores de acuerdo a estos mismos criterios, primordialmente los datos clínicos, así se encontró un alto porcentaje de confirmación diagnóstica en los grupos de hiperreactividad bronquial, neumonía lipoidea, enfermedad por reflujo y neumonía por aspiración.

De los resultados llama la atención la alta frecuencia de neumonía sin especificar posible etiología, como diagnóstico principal en la solicitud para búsqueda de lipófagos, sin embargo al subdividir los grupos entre aspiradores o no por sospecha clínica, detectamos que todos en lo que no había sospecha, el índice fue negativo en todos y en donde el índice fue positivo los pacientes se habían calificado de aspiradores.

Neumonía lipoidea fue la que presentó en promedio, el índice más alto de MACG y un elevado porcentaje de confirmación, lo cual es lo esperado en esta entidad y apoya los hallazgos reportados por Furuya y col ¹⁷ quienes encontraron macrófagos alveolares cargados de grasa en muestras de lavado broncoalveolar en el 100% de los niños con diagnóstico de neumonía lipoidea a quienes se les realizó el estudio, lo cual va de acuerdo con los hallazgos Kameswaran y col.¹⁸ Corwin y col hacen referencia a cerca de la dificultad para distinguir entre la neumonitis lipóidica de origen exógeno (aspiración), de la de causa endógena. La forma tradicional de hacerlo es por el aspecto histológico del material lipídico dentro del macrófago ya que el de origen exógeno da una apariencia de grandes gotas de grasa, y el de causa endógena presenta gotas finas; sin embargo en algunas ocasiones no es posible hacer estas diferencias por lo que es muy importante la correlación clínica.⁸

Todas las entidades con valores promedio positivos tienen dentro de su patogenia la posibilidad de producir aspiración, sin embargo existen otras que representan factores de riesgo para la misma como son, alteración de la mecánica de la deglución, prematuridad, DBP, daño neurológico etc., que se presentaron en algunos de nuestros pacientes.^{16, 20} Todos los pacientes que fueron sometidos a este estudio con AMD tuvieron sospecha de aspiración y tuvieron un índice alto de corroboración, como lo apoyan los estudios de Bauer y col. en donde mencionan que los pacientes con daño neurológico tuvieron una significativa asociación con el diagnóstico de aspiración pulmonar crónica.¹⁶

Este mismo autor hace referencia de que el índice de MACG por sí solo no debe ser considerado como el "estándar de oro" para diagnosticar aspiración pulmonar crónica; si están presentes deben ser considerados en conjunto con el cuadro clínico y otras pruebas diagnósticas. El reporta que los estudios de imagen incluyendo serie esofagogastroduodenal y gammagrama gastroesofágico permitieron identificar solo un 25% de pacientes que clínicamente presentaron aspiración crónica significativa lo anterior con acuerdo con la poca correlación encontrada en nuestro estudio en relación a la SEG-D y la gammagrafía gastroesofágica.

Corwin y col. concluyen que la sola presencia de MACG en secreciones del tracto respiratorio inferior no es un marcador específico de enfermedad del parénquima pulmonar, pero que la cuenta del índice de MACG puede ser de ayuda en excluir aspiración como causa de enfermedad del parénquima pulmonar.⁸

CONCLUSIONES

En el presente estudio se corroboró que las enfermedades conocidas como causa de broncoaspiración fueron muy frecuentes en nuestra población, principalmente ERGE, neumonía recurrente, neumonía por aspiración y neumonía lipoidea.

Los pacientes con sospecha clínica de aspiración tuvieron significativamente más lípidos intracelulares que los no aspiradores.

El índice de macrófagos alveolares cargados de grasa es una herramienta útil para confirmar el diagnóstico de aspiración.

Es necesario realizar un estudio prospectivo para evaluar el índice de macrófagos alveolares cargados de grasa como una prueba diagnóstica en nuestro medio y determinar su valor de corte en nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.Colombo JL, Hallberg TK. Pulmonary Aspiration and Lipid-laden Macrophages: In Search of Gold (Standards). *Pediatr Pulmonol* 1999;28:78-82.
- 2.Kazachkov MY, Muhlebach MS, Livasy CA, Noah TL. Lipid-laden macrophage index and inflammation in bronchoalveolar lavage fluids in children. *Eur Respir J* 2001;18:790-95.
- 3.Pinkerton H. Reaction of oils and fats in the lung. *Arch Patol.* 1928;5:380-401.
- 4.Kajetanowicz A, Stinson D, Laybolt K, Resch L. Lipid-Laden Macrophages in the Tracheal Aspirate of ventilated Neonates Receiving intralipid. *Pediatr Pulmonol.*1999;28:101-08.
- 5.Ramírez J, Mata N, Cervantes R, Zarate F, Zaragoza G. PHmetría y serie esofagogastroduodenal en niños con reflujo gastroesofágico. *Bol Med Hosp. Infant Mex.* 2000;57(4):200-04.
- 6.Sondheimer J. Continuous monitoring of distal esophageal pH: A diagnostic test for gastroesophageal reflux in infants. 1980;96(5):804-07.
- 7.Grupo de expertos en Gastroenterología. Reflujo gastroesofágico en los niños. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1999;56:532-35.
- 8.Corwin RW, Irwin RS. The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:576-81
- 9.Williams HE, Freeman M. Milk inhalation pneumonia: The significance of fat filled macrophages in tracheal secretion. *Aust Paediatr J.* 1973;9:286-88.
- 10.Colombo JL, Hallberg TK. Recurrent aspiration in children: Lipid-laden alveolar macrophage quantitation. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:86-9.
- 11.Nussbaum E, Maggi JC, Mathis R, Galant SP. Association of lipid-laden alveolar macrophages and gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1987;110:190-94.
- 12.Adams R, Ruffin R, Campbell D. The value of the lipid-laden macrophage index in the assessment of aspiration pneumonia. *Aust N Z J Med.* 1997;27:550-53.
- 13.Moran JR, Block SM, Lyerly AD, Brooks LE, Dillard RG. Lipid-laden alveolar macrophage and lactose assay as marker of aspiration in neonates with disease. *J Pediatr* 1988;112:643-45.

14. Collins KA, Geisinger KR, Wagner PH, Blackburn KS, Washburn LK, Block SM. The cytologic evaluation of lipid-laden alveolar macrophages as an indicator of aspiration pneumonia in young children Arch Pathol Lab Med 1995;119:229-31.
15. Ahrens P, Noll C, Kitz R, Willigens P, Zielen S, Hofmann D. Lipid-laden Macrophages (LLAM): A useful marker of silent aspiration in children. Pediatr Pulmonol 1999;28:83-8.
16. Bauer M, Lyrene R. Chronic Aspiration in Children: Evaluation of the Lipid-Laden Macrophage Index. Pediatr Pulmonol 1999;28:94-100.
17. Furuya MEY, Martínez I, Zúñiga G, Hernández I. Lipoid Pneumonia in children: Clinical and imagenological manifestations Arch Med Res 2000;31:42-47
18. Kameswaran M, Annobil SH, Benjamin B, Salim M Bronchoscopy in lipoid pneumonia . Arch Di Child 1992;67: 1376-1380.
19. Vandenplas Y. Asthma and gastroesophageal reflux. J o Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;24:89-97-
20. Platzker ACG, Lew CH D. Pulmonary aspiration in early childhood: developmental and clinical aspects of aspirations from above and below. Sem Resp Dis 1995;16:503-513.