



11250

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

INDICE DE MACROFAGOS ALVEOLARES CARGADOS DE GRASA COMO PRUEBA DIAGNOSTICA DE ASPIRACIÓN EN NIÑOS

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

NEUMOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA

Dra. Verónica Moreno Córdova¹

Tutor:

Dra. en CM. María Elena Yuriko Furuya Meguro²

Cotutor:

Dr. Jorge Luis Ramírez Figueroa³

Asesor Metodológico

MC Mario H. Vargas Becerra⁴

Septiembre 2004





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.

Colaboradores:

Dr. Guillermo Ramón García⁵

Dr. Hugo Ramírez San Juan³

Dra. Mariza Guerrero Pezina⁶

1. Residente de Neumología Pediátrica
2. Jefe de La División de Especialidades Médicas
3. Pediatra Neumólogo
4. Investigador Titular, Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica
5. Jefe del Servicio de Anatomía Patológica
6. Residente de Anestesiología Pediátrica

ÍNDICE	5
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	11
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	12
TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANALISIS ESTADISTICO	14
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	15
ASPECTOS ETICOS	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFIA	31
ANEXOS	34

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Uno de los problemas que con mayor frecuencia confronta el neumólogo pediatra es el del niño con síntomas respiratorios de larga evolución o con frecuentes recidivas cuyo diagnóstico y tratamiento no ha sido posible fundamentar (1). En el estudio de estos pacientes, dentro del diagnóstico diferencial deben tomarse en cuenta los síndromes de aspiración, que incluyen todas las condiciones en las que sustancias extrañas son inhaladas dentro de los pulmones (2).

En 1912 William Osler describió la relación entre patología digestiva con manifestación respiratoria, concretamente en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y el asma, señalando que "los ataques pueden ser debidos a irritación directa de la mucosa bronquial o indirectamente también por reflejos influenciados por el estómago" (2). Estudios recientes describen la asociación de ERGE y síndromes de aspiración como ocurrencias comunes con un incremento paulatino en su diagnóstico (2). Vandenplas es el autor del primer artículo que relata dificultad respiratoria y ERGE, publicado en 1970 (3). En su revisión del tema informa que el primer reporte de aspiración data de 1948, cuando Simpson describe una muerte durante un procedimiento anestésico secundaria a aspiración. En 1962 Kennedy describió ERGE silente en asociación con problemas respiratorios y fue uno de los primeros autores en documentar su significado el significado del ERGE y afirmar que puede ocurrir en ausencia de síntomas clásicos como regurgitación o vómito (4).

En niños se ha encontrado que la frecuencia de ERGE silente asociado a enfermedad respiratoria crónica varía de 46 a 75%. La aspiración es comúnmente sospechada como causa de enfermedad pulmonar recurrente en niños con ERGE; sin embargo, el diagnóstico es difícil de corroborar, ya que generalmente la sospecha se realiza con base en la observación clínica (4).

La aspiración también se asocia a un amplio espectro de problemas pediátricos como asma intratable, bronquitis crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, bronquiectasias, neumonía recurrente, estridor, croup recurrente, estenosis subglótica, laringitis, laringospasmo, tos crónica, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y síndrome de muerte súbita del lactante, por lo que es de suma importancia poder diagnosticarla y determinar su papel etiopatogénico en estas entidades (4).

La ERGE puede conducir a enfermedad pulmonar por microaspiración de contenido gástrico, y además precipitar la esofagitis, disminuyendo la presión del esfínter esofágico inferior aumentando el reflujo y secundariamente el riesgo de aspiración (5). La aspiración pulmonar crónica, un tipo de lesión causada por contaminación intermitente o persistente de las vías aéreas con contenido gástrico u oral, ocurre cuando los mecanismos normales de protección de la vía aérea son sobrepasados o alterados, de tal forma que la extensión del daño depende de la frecuencia y la cantidad de la aspiración, la composición y el pH del material aspirado y la eficiencia de la respuesta de limpieza pulmonar (6,7).

En la neumonía por aspiración el sitio anatómico afectado con mayor frecuencia es el segmento posterior del lóbulo superior derecho, debido a que el material aspirado se distribuye por gravedad y de acuerdo a la posición del sujeto. Otras áreas afectadas son el segmento apicoposterior en el lado contralateral, seguido por los segmentos apicales de ambos lóbulos inferiores (8).

En el momento actual, la ruta diagnóstica universalmente aceptada para sospechar y confirmar el paso de material de tubo digestivo a la vía aérea se inicia con los *datos clínicos*, que se caracterizan por tos, "atragantamiento", reflujo faringonasal y/o cianosis, todos ellos presentándose durante la alimentación, en especial en pacientes con factores de riesgo específicos tales como secuelas neurológicas secundarias a asfixia perinatal, malformaciones de tubo digestivo como atresia, fístula traqueoesofágica, labio y paladar hendidos, etc. La *radiografía convencional* de tórax puede revelar los siguientes datos sugestivos: sobredistensión pulmonar bilateral con incremento en la trama bronquial,

principalmente en las zonas axilares que corresponden al segmento posterior del lóbulo superior derecho, así como en la base derecha que corresponde al lóbulo inferior; infiltrado difuso, intersticial o perihiliar, unilateral o bilateral; derrame pleural; consolidación lobar o segmentaria; atelectasias; imágenes compatibles con bronconeumonía en zonas axilares, o bien neumonías de focos múltiples, neumonía persistente o recurrente e incluso bronquiectasias (1,2,6). La *serie esofagogastroduodenal* (SEGD) con mecánica de la deglución tiene una sensibilidad del 49% y una especificidad del 50-61% para diagnóstico de ERGE (9), y evalúa anormalidades fisiológicas o anatómicas del tubo gastrointestinal superior; puede demostrar reflujo con el paso de material de contraste hacia las vías aéreas durante la deglución, o bien, paso de contraste desde el esófago distal de acuerdo a la gravedad del reflujo (2). La *pH-metría esofágica* de 24 hrs, con una sensibilidad del 94% y especificidad del 100%, es el estándar de oro para el diagnóstico de ERGE, ya que documenta la gravedad y frecuencia del reflujo y nos orienta hacia la existencia o no de paso de material gástrico hacia las vías aéreas (10,11). El *gammagrama gastroesofágico* tiene una sensibilidad del 59-93% y es otro de los estudios que se ha propuesto para el diagnóstico de ERGE, además de que es útil para evaluar el vaciamiento del contenido gástrico. Para apoyar el diagnóstico de aspiración a vías aéreas, se realiza el rastreo de paso de medio de contraste hacia el pulmón, lo cual permite visualizar la aspiración de material radiactivo refluído. Es considerada una de las pruebas diagnósticas para documentar la relación entre ERGE y sintomatología respiratoria. La aparición de material radiactivo en los campos pulmonares periféricos es una indicación de que reflujo y aspiración pulmonar han tenido lugar. Este estudio puede diferenciar claramente cuándo la aspiración ocurre durante la deglución o durante el episodio de reflujo gastroesofágico y al revalorar el estudio después de 4 hrs aumenta la sensibilidad del estudio para la detección de aspiración pulmonar (4,9,12). Por otro lado, la *broncoscopia* y el *lavado broncoalveolar* pueden revelar cambios inflamatorios en la mucosa de la vía aérea y la presencia de macrófagos alveolares cargados de grasa. La *esofagoscopia* no detecta reflujo gastroesofágico ni tampoco

proporciona información acerca de su asociación con enfermedad respiratoria; sin embargo, permite la visualización directa de la mucosa y puede mostrar lesiones eritematosas, úlceras, esofagitis, estenosis y además permite la toma de biopsia para análisis histopatológico (11).

Otro de los métodos para documentar aspiración del contenido del estómago incluye análisis directo de secreciones traqueobronquiales para detección de *macrófagos alveolares cargados de grasa*; estos métodos son específicos, aunque son invasivos por requerir intubación traqueal o broncoscopia. Por último, el estándar de oro para la neumonía lipóidica exógena es la *biopsia pulmonar* abierta, que demuestra un proceso inflamatorio y granulomatoso con deposición de lípidos; sin embargo, éste es un procedimiento invasivo y cuestionable (8,13).

Ninguno de estos estudios ha mostrado ser lo suficientemente útil y accesible para el diagnóstico de aspiración pulmonar, especialmente cuando dichos eventos ocurren esporádicamente y en pequeñas cantidades (5,14,15).

Dado que la grasa contenida en el material gástrico aspirado en la vía aérea es fagocitado por los macrófagos, diversos estudios han postulado que la determinación de grasa en estas células puede ser un indicador útil para aspiración pulmonar. Este tipo de macrófagos, también conocidos como macrófagos alveolares cargados de grasa o lipófagos, pueden ser obtenidos mediante un simple lavado broncoalveolar (LBA) a través de broncoscopio (5,16), y su contenido de lípidos puede ser demostrado mediante la tinción rápida de rojo oleoso. Junto con la sospecha clínica, el encontrar este tipo de macrófagos puede ser de valor en la evaluación y confirmación de neumonía por aspiración en niños (15), lo que tiene implicaciones importantes para las decisiones terapéuticas tales como cambio del tipo de alimentación o tratar enfermedades subyacentes.

La cantidad de lípidos en macrófagos alveolares puede ser cuantificada y expresadas como índice de macrófagos alveolares cargados de grasa (IMACG), el cual toma en cuenta tanto el número de macrófagos conteniendo lípidos como la cantidad relativa de lípidos presente en el interior de los macrófagos con la tinción de rojo oleoso; este índice semicuantitativo fue determinado y descrito por Corwin

e Irwin. Para su determinación se cuentan 100 macrófagos obtenidos por LBA. A cada uno de estos macrófagos se les da una puntuación de 0 a 4 según la cantidad de lípido intracelular: 0 puntos si no contiene lípidos; 1 punto si los lípidos ocupan entre 1 y 25% de la célula; 2 puntos si ocupan del 26 al 50%; 3 puntos si abarcan del 51 al 75% y 4 puntos si ocupan del 76 al 100%. Así, la puntuación máxima posible en un paciente es de 400 (13).

Este IMACG es sensible pero no específico, ya que se ha encontrado presente en adultos con una variedad de trastornos pulmonares, en niños con enfermedades pulmonares agudas y crónicas no relacionadas a reflujo, e incluso en personas sanas, por lo que sigue existiendo controversia en relación al uso de esta prueba (14,15).

Colombo y Hallberg realizaron una exhaustiva revisión del tema y concluyeron que el IMACG es un método sensible para diagnosticar aspiración crónica de alimento, y sugieren que cada institución que utilice esta prueba deberá analizar sus datos individuales y compararlos con los resultados de la literatura (17). Previamente en nuestro medio, Furuya y col (23) realizaron un estudio retrospectivo para conocer el comportamiento de esta prueba, una de las conclusiones de dicho estudio fue la necesidad imperativa de establecer el valor de corte en nuestra institución, así como conocer la utilidad de esta prueba diagnóstica, lo que originó el actual estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De las diferentes técnicas diagnósticas utilizadas para confirmar la aspiración de material proveniente de tubo digestivo, la presencia de macrófagos alveolares cargados de grasa ha demostrado tener la más alta sensibilidad y especificidad diagnósticas. Sin embargo, los valores publicados en la literatura son muy variables y no existe un valor de corte definido, ya que en diferentes estudios este índice va de 67 a 200 (6,7,12-16,18-21). Esto ha motivado la sugerencia de que cada institución que utilice esta prueba deba analizar sus datos individuales y compararlos con los resultados descritos en la literatura (17). Por lo tanto, nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es el valor de corte del IMACG en la población estudiada en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI, que tenga la mayor capacidad diagnóstica de aspiración de material proveniente de tubo digestivo, y cuál es la utilidad de esta prueba?

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad pulmonar crónica secundaria a aspiración es una causa frecuente de demanda de atención a los servicios de Neumología. Hasta el momento actual no existe un estudio útil considerado como estándar de oro para el diagnóstico de aspiración. Sin embargo, de las diferentes técnicas diagnósticas utilizadas la presencia de macrófagos alveolares cargados de grasa ha demostrado tener la más alta sensibilidad y especificidad diagnóstica. No hay un consenso definido acerca del valor de corte; por lo tanto, determinar su utilidad como prueba diagnóstica y establecer cuál es su valor de corte hará de este método una herramienta útil para el médico.

OBJETIVOS

1. Conocer la utilidad del IMACG como prueba diagnóstica de aspiración.
2. Determinar el valor de corte del IMACG en la población pediátrica con sospecha de enfermedad pulmonar secundaria a aspiración.

HIPÓTESIS

1. El IMACG es una prueba útil para el diagnóstico de aspiración de material de tubo digestivo, con todos sus indicadores de 80% o más.
2. El valor de corte del IMACG para diagnosticar aspiración será de 150 ó más.

MATERIAL Y METODOS

Fue un estudio de utilidad de prueba diagnóstica, prospectivo, observacional, realizado en el Departamento de Neumología de un hospital pediátrico de tercer nivel de atención, durante un período de 12 meses. Se incluyeron a pacientes pediátricos de ambos sexos que cumplieran las siguientes características:

- Grupo I (casos) conformado por pacientes con patología respiratoria y con sospecha clínica o imagenológica de aspiración.
- Grupo II, integrado por pacientes con patología respiratoria y sin sospecha clínica o imagenológica de aspiración.
- Grupo III, conformado por pacientes sin sintomatología respiratoria, sin sospecha clínica de aspiración ni factores de riesgo para la misma, pero que fueran sometidos a intubación endotraqueal por cualquier causa.

En todos los pacientes el manejo diagnóstico terapéutico fue el establecido por su médico tratante. Posterior a la firma de consentimiento informado por los padres o tutores se llevó a cabo broncoscopia, en los primeros dos grupos realizada siempre por uno de los dos médicos endoscopistas participantes (RJL, RSH). La toma de muestra de LBA para la determinación del IMACG fue tomada directamente a través de broncoscopio flexible marca Pentax 3.5 o 4.9 mm en la zona que radiológica o clínicamente era la más afectada. A través del canal de trabajo (1.2, 2.2 mm); se introdujo 1 ml /Kg de peso de solución salina a 37°, que posteriormente fue aspirada hasta obtener un mínimo del 40% de total administrado. Para el grupo III se llevó a cabo toma de muestra de LBA a través de cánula endotraqueal según la técnica descrita por Viscardi (24) .

Determinación del IMACG

Las muestras de LBA fueron procesadas inmediatamente en el Departamento de Patología. Del líquido obtenido, se realizaron dos frotis en 2 laminillas que se tiñeron con rojo oleoso para su evaluación microscópica. Se analizaron 100 macrófagos alveolares y se determinó en cada uno de ellos la cantidad de grasa que tuvieron en su interior, graduándola en una escala de 0 a 4: sin lípidos en el interior del macrófago 0; cuando la grasa ocupó del 1 al 25% del citoplasma del macrófago 1; la grasa ocupó del 26 al 50% del citoplasma 2; la grasa ocupó del 51 al 75% del citoplasma y cubrió parcialmente al núcleo 3; y 4, cuando la superficie del macrófago tuvo grasa en un 76 al 100% de su superficie y ésta cubrió en su totalidad al núcleo. La suma de todas las graduaciones en los 100 macrófagos constituyó el IMACG, con una puntuación máxima posible de 400. Todos los estudios fueron leídos por el patólogo participante (GR), haciendo un promedio de 4 mediciones en cada paciente.

Cálculo de muestra

El cálculo de la muestra se realizó con un nivel de confianza de 95%, poder de 80%, relación 2:1, con frecuencia de positivos en el grupo no enfermo de 11.8% y una razón de probabilidades de 3, la muestra necesaria es igual a 41 pacientes por grupo (PS Power and simple size, Dupont & Plummer, 1997; disponible gratuitamente en la URL (25)).

Análisis estadístico

Los datos se presentan en frecuencias simples y prueba t de Student para muestras no pareadas; sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) del IMACG. Se llevó a cabo Curvas ROC para determinar el valor de corte del IMACG. La significancia estadística se fijó en un nivel alfa de 0.05 a dos colas.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

1. SOSPECHA CLINICA DE ASPIRACIÓN

Definición conceptual: Presunción de que existe paso de material extraño de tipo alimentario proveniente del tubo digestivo, ya sea por reflujo gastroesofágico o por alteración de la mecánica de la deglución, hacia las vías aéreas.

Definición operativa: La sospecha clínica de aspiración se establecerá cuando existe tos, atragantamiento, dificultad respiratoria, cianosis y/o apnea relacionados a la alimentación.

Tipo: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: presente o ausente

2. SOSPECHA IMAGENOLÓGICA DE ASPIRACIÓN

Definición conceptual: Presunción diagnóstica de que existe paso de material extraño de tipo alimentario proveniente del tubo digestivo hacia las vías aéreas, basada en 1) la visualización en las vías aéreas o pulmones de material de contraste o material radiactivo que fue dado a deglutir al paciente durante la realización de una SEGD o una gammagrafía gastroesofágica 2) presencia de opacidad heterogénea con broncograma aéreo en regiones axilares, de predominio derecho, y sobredistensión pulmonar en la radiografía convencional de tórax.

Definición operativa: La misma que la conceptual.

Tipo: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: presente o ausente

3. ÍNDICE DE MACRÓFAGOS ALVEOLARES CARGADOS DE GRASA

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

Definición operativa: Índice que 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).

Tipo: Discreta

Escala de medición: 0 a 400

4. ENFERMEDAD PRINCIPAL

Definición conceptual: Enfermedad que motivó la realización de la broncoscopia en niños de los grupos de estudio I y II, o la que motivó el acto quirúrgico en el grupo III.

Definición operativa: La misma que la conceptual.

Tipo: Cualitativa

Escala de medición: Neumopatía por aspiración, displasia broncopulmonar, neumonía, aspiración de cuerpo extraño, malformación congénita pulmonar, etc.

5. ENFERMEDADES SECUNDARIAS

Definición conceptual: Enfermedades agregadas

Definición operativa: La misma que la conceptual.

Tipo: Cualitativa

Escala de medición: Parálisis cerebral infantil, cardiopatía congénita, atrofia corticosubcortical, etc.

6. EDAD

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

Definición operativa: Tiempo que transcurrió desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de la toma de muestra mediante LBA.

Tipo: Continua.

Escala de medición: Años, meses o días.

7. SEXO

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

Definición operativa: La misma que la conceptual.

Tipo: Nominal

Escala de medición: Masculino, femenino.

ASPECTOS ETICOS

Todos los procedimientos estuvieron indicados por los médicos tratantes, se obtuvo consentimiento del Comité local de Ética. Se explicó al padre o tutor en que consistió el estudio y se solicitó la firma de la hoja de consentimiento informado (ver anexo 1)

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 112 pacientes (41 en el grupo I, 30 en el II y 41 en el grupo III). Las características generales de la población incluida se presentan en la **Tabla 1**. Como se puede apreciar en esta tabla, los niños del grupo I tuvieron menor edad y, por consiguiente, menor peso y talla, que los otros dos grupos. Todos los pacientes del grupo I fueron diagnosticados como aspiradores, 32 por datos clínicos y 9 por hallazgos de imagen. Los datos clínicos se desglosan en la **Tabla 2**, la que muestra que el reflujo faringonasal, el atragantamiento y la tos durante la alimentación fueron los datos más frecuentes. Los diagnósticos principales y secundarios de este grupo se presentan en la **Tablas 3 y 4**, siendo la enfermedad por reflujo gastroesofágico el más frecuente. Es importante destacar que muchos de los diagnósticos secundarios eran factores de riesgo para aspiración, determinando que todos los pacientes del grupo I tuvieron algún factor de riesgo para aspiración. Entre los diagnósticos más frecuentes se encontraron la

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

	GRUPO I NEUMÓPATAS CON ASPIRACIÓN (N=41)	GRUPO II NEUMÓPATAS SIN ASPIRACIÓN (N=30)	GRUPO III CONTROLES (N=41)
Sexo (H:M)	24:17	18:12	24:17
Edad (meses)	19.3 ± 4.2 (1-132)	60.5± 12.3 * (1-192)	53.9 ± 8.0 ** (5-168)
Peso (Kg)	9.7 ± 1.6 (2 - 64.5)	20.7 ± 4.1 * (1.9 – 70)	20 ± 2.3*** (6 – 61)
Talla (cm)	73.4 ± 3.4 (46.5 – 146)	94.7± 7.6 * (49.5 – 172)	95.3 ± 4.3 ** (59 – 153)

Los datos corresponden a promedio ± error estándar y, entre paréntesis, extremos *p<0.05 y **p<0.01 en comparación con Grupo I.

ERGE y el vaciamiento gástrico prolongado corroborado por gammagrama gastroesofágico con rastreo tardío (ver **Tabla 5**).

TABLA 2. DATOS CLÍNICOS DE ASPIRACIÓN EN EL GRUPO I

DATO CLINICO DE ASPIRACIÓN	No. PACIENTES
Sin datos clínicos de aspiración	9
Reflujo faringonasal	12
Atragantamiento a la alimentación	11
Tos durante alimentación	10
Cianosis durante alimentación	6
Cianosis posterior a alimentación	4
Dificultad respiratoria posterior a alimentación	3
Salida de alimento por cánula de traqueostomía	3
Tos posterior a alimentación	2
Regurgitación	2
Apnea	1

TABLA 3. DIAGNÓSTICOS PRINCIPALES DEL GRUPO I

DIAGNÓSTICO	No. PACIENTES
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	36
Anillo vascular	4
Fístula traqueoesofágica	1
	41

TABLA 4. DIAGNOSTICOS SECUNDARIOS EN EL GRUPO I

DIAGNÓSTICO	No DE PACIENTES
Alteración de la mecánica deglución	16
Neurológicos	
• Retraso psicomotor	14
• Síndrome de West	3
• Hipoplasia del cuerpo caloso	2
Cardiopatía	8
Otros	6
TOTAL	52

TABLA 5. FACTORES DE RIESGO PARA ASPIRACIÓN EN EL GRUPO I

FACTOR DE RIESGO	No. PACIENTES
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	39
Vaciamiento gástrico prolongado	27
Neurológicos	25
Alteración mecánica de deglución	15
Mecánicos:	
• Anillo vascular	4
• Fístula traqueoesofágica	3
• Prematurez	3
• Anquiloglosia	1
• Parálisis de cuerdas vocales	1
Displasia broncopulmonar	1
Onfalocele	1
TOTAL	120

El grupo de aspiradores tuvo manifestaciones radiológicas variadas, siendo las más frecuentes los datos de sobredistensión pulmonar y ocupación alveolar como se desglosa en la **Tabla 6**. Con referencia a los hallazgos imagenológicos destinados a detectar reflujo gastroesofágico o alteración de la dinámica de la deglución (**Tabla 7**), de todos los pacientes del grupo I el 84.6% (33 pacientes) tuvo algún tipo de alteración en la SEG D y solo 6 fueron reportadas como normales; en 5 pacientes hubo evidencia del paso de material de contraste hacia la vía aérea. El gammagrama gastroesofágico se encontró alterado en el 95.5%(37) de los pacientes, existiendo paso del material de contraste en el seguimiento tardío en 5 de ellos.

TABLA 6. HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS MÁS FRECUENTES EN EL GRUPO I

HALLAZGO EN RX TORAX	No. PACIENTES
Sobredistensión pulmonar	27
Patrón alveolar	16
Patrón intersticial	9
Patrón retículo-nodular	7
Atelectasia	5
Bronquiectasias	1

TABLA 7. HALLAZGOS EN SEG D Y GAMMAGRAMA EN EL GRUPO I

HALLAZGO	SEG D	GAMMAGRAMA
Alterada	33	37
Normal	6	3
No realizada	2	1
Paso material de contraste vía aérea	5	5
Reflujo cualquier grado	33	29
Alteración en deglución	14	27

TABLA 8. DIAGNÓSTICOS PRINCIPALES EN EL GRUPO II

DIAGNÓSTICO	No. PACIENTES
Neumonía	13
• Intersticial	5
• Por citomegalovirus	3
• De focos múltiples	1
• Lobar	2
• Eosinofílica	1
• Afebril del lactante	1
Malacia de la vía aérea	4
Atelectasia	4
Malformación adenomatoidea quística pulmonar	3
Otros	6
TOTAL	30

En el grupo II el diagnóstico más frecuente fue neumonía de cualquier tipo, seguido por malacia de la vía aérea y atelectasia, como se ilustra en la **Tabla 8**. En el grupo III la mayoría de los pacientes tuvieron algún diagnóstico oftalmológico por el cual fueron sometidos a cirugía, tal como se muestra en la **Tabla 9**.

TABLA 9. DIAGNOSTICOS PRINCIPALES GRUPO III

DIAGNÓSTICO	No. PACIENTES
Cirugía oftalmológica	16
Panendoscopia de tubo digestivo	9
Cirugía urológica	8
Quirúrgicos diversos	6
Resección de tumores	2
TOTAL	41

Determinación del IMACG

Al comparar los valores del IMACG en cada uno de los grupos encontramos que el grupo I alcanzó el promedio más elevado, con 233.2 ± 5.5 (extremos de 145 a 305), mismo que fue significativamente más alto que en el grupo II (201.3 ± 9.1 , extremos de 55 a 291, $p < 0.005$), y que en grupo III (108.5 ± 13.5 , extremos de 5 a 248, $p < 0.0001$). Además, la comparación estadística entre los grupos II y III también alcanzó una profunda significancia estadística ($p < 0.0001$) (**Figura 1**). El diagrama de dispersión de cada uno de los valores individuales se muestra en la **Figura 2**.

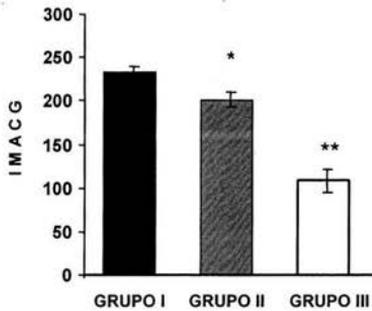


Figura 2. Comparación entre los 3 grupos. Promedio más elevado en el grupo con sospecha de aspiración comparados con el grupo II* y III** ($p < 0.005$ y $p < 0.0001$)

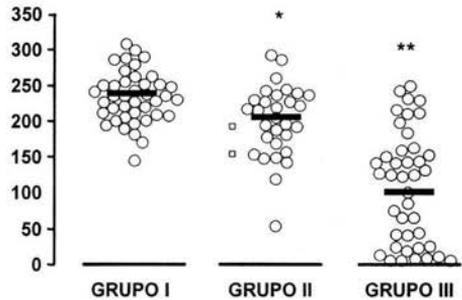


Figura 3. Dispersión de cada uno de los valores. $p < 0.005$ y $p < 0.0001$ comparados con el grupo II* y III**

Para determinar la capacidad diagnóstica que tiene el IMACG para identificar a los pacientes con aspiración en diversas condiciones clínicas, se realizaron tres curvas ROC integrando los grupos I+II, I+III y II+III. En este contexto, como se puede observar en la **Figura 3**, el mejor desempeño global de la prueba (IMACG) se lleva

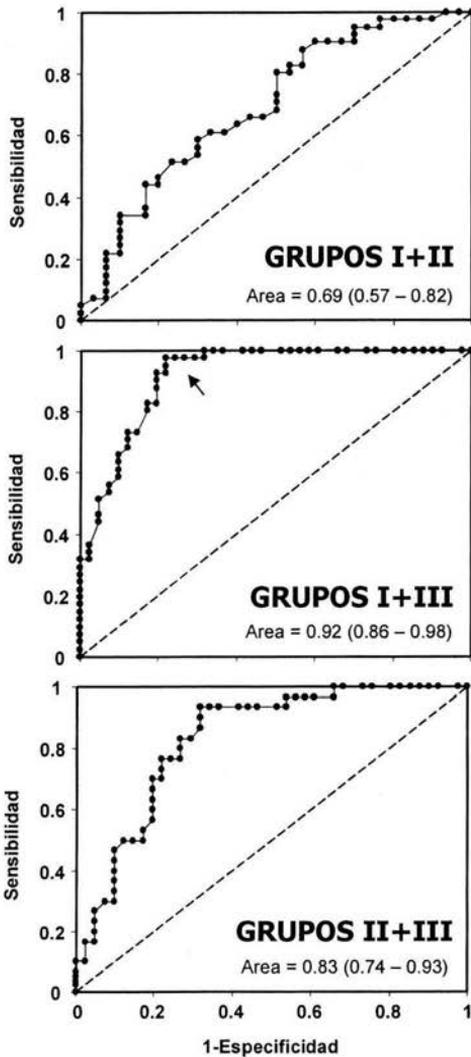


Figura 3. Curvas ROC. Sensibilidad (98.6%) y especificidad (78.0%), al comparar grupos I y III
 ↙ El mejor punto de corte se situó en >165.

a cabo cuando se están comparando pacientes neumópatas con sospecha de aspiración (grupo I) con sujetos que no tienen neumopatía ni sospecha de aspiración (grupo III). En esta situación el IMACG alcanzó un área bajo la curva de de 0.92 (IC95% 0.86 a 0.98), y el mejor punto de corte para esta curva ROC fue

cuando el IMACG se situó en >165 , donde alcanzó una sensibilidad de 98.6%, especificidad de 78.0%, VPP de 81.6% y VPN de 97.0% (desempeño global del 87.8%).

Para la situación clínica en la que no existe sospecha de aspiración y los sujetos tienen (grupo II) o no tienen (grupo III) neumopatía, la curva ROC tuvo un área bajo la curva de 0.83 (IC95% 0.74 a 0.93), siendo el mejor punto de corte >144 , con sensibilidad de 93.3%, especificidad 68.3%, VPP 68.3% y VPN de 93.3% (desempeño global del 78.8%). Finalmente, cuando solo se tienen pacientes neumópatas, el área bajo la curva fue de 0.59 (IC95% 0.57 a 0.82), con mejor punto de corte en >195 , donde se tiene sensibilidad de 87.8%, especificidad de 43.3%, VPP 67.9% y VPN 72.2% (desempeño global del 69.0%).

DISCUSIÓN

El presente estudio prospectivo es el primero realizado en nuestro medio para comparar los valores del IMACG en pacientes pediátricos con sospecha clínica de aspiración, pacientes respiratorios y pacientes sin patología pulmonar. Dado que el diagnóstico de aspiración es sumamente difícil de realizar por métodos no invasivos, el IMACG ha sido ampliamente utilizado con el fin de determinar si un paciente aspira o no.

Existen varios estudios comparando diversos grupos como: aspiradores, no aspiradores, aspiradores silenciosos, con patología pulmonar, sin patología pulmonar, asociados a ERGE o no. Sin embargo algunos autores han cuestionado este método dada la amplia variabilidad en los valores reportados (6, 19, 22, 26). A pesar de ello todos concluyen que por si solo no puede considerarse un estándar de oro, ya que es inespecífico, pero en presencia de otros elementos diagnósticos clínicos como de imagen, su positividad cobra relevancia ya que se asocia en forma significativa a aspiración. Lo anterior es importante si tomamos en cuenta la gran amplitud de los valores de corte mencionados en la literatura que van desde 67 a 200 (6,7,12-15,18-21). Por lo anterior se sugiere que toda institución debe de llevar a cabo su propia valoración diagnóstica del IMACG y establecer sus propios valores de corte.

En el presente proyecto, los IMACG en los tres grupos estudiados fueron más altos que los reportados en la literatura, aunque tuvieron la misma tendencia (6,13-18,20-22). Si bien existió una considerable sobreposición en los 3 grupos, los valores promedios fueron significativamente más altos en el grupo de aspiradores.

Como ha sido mencionado en la literatura los auxiliares de diagnóstico por imagen no proporcionan mayor ayuda para el diagnóstico de aspiración, y la radiografía de tórax en nuestro estudio presentó hallazgos muy diversos, siendo la sobredistensión pulmonar y la presencia de imagen de ocupación alveolar las más frecuentes.

Dentro del grupo con sospecha de aspiración, ésta se pudo corroborar solo en 10 pacientes por el paso de medio de contraste de la vía digestiva a la vía aérea y fue el grupo con el valor más alto 242 ± 28.7 lo que es cercano a lo reportado por Corwin y cols en pacientes adultos (13), sin embargo, este valor, fue más alto que los reportados en otras series pediátricas, lo cual puede deberse al método semicuantitativo utilizado para la lectura de la grasa intracelular basada en 3 grados en vez de cuatro (16), o utilizado un método diferente de calificación (27). O bien, como lo alertan Colombo y Hallberg en su editorial de revisión de la literatura al respecto, estos valores más altos pudieran ser secundarios a un sesgo sistemático, ya sea en el procesamiento, tinción (excesiva), o calificación de las muestras. (17) De ser así esta sobrestimación no tendría repercusión alguna ya que se presentaría en la metodología de los 3 grupos, además todas las muestras fueron procesadas por la misma persona y calificadas por el mismo patólogo.

Aunado a lo anterior todos los casos presentaron factores de riesgo conocidos para aspiración como son, alteración de la mecánica de la deglución, prematuridad, DBP, daño neurológico etc. lo que podría ser un factor coadyuvante para los valores altos encontrados en esta población.(6, 28)

Enfermedad por reflujo gastroesofágico estuvo presente en la gran mayoría de nuestros casos lo que es un conocido factor de riesgo de aspiración y causal de acumulación de lipófagos, y acorde con lo encontrado por Ahrens y col los niños con enfermedad pulmonar y ERGE tuvieron valores significativamente mayores que los pacientes sin enfermedad pulmonar conocida (16,18)

Nuestros datos indican que los pacientes con enfermedades pulmonares sin sospecha de aspiración tuvieron un mayor número de grasa en los macrófagos alveolares comparados con los niños sin enfermedad pulmonar. Es conocido que infección respiratoria, embolismo graso, infusiones grasas, fibrosis quística, alveolitis alérgica extrínseca, bronquiolitis obliterante incrementan el IMACG. Otras patologías respiratorias asociadas a este fenómeno son la obstrucción bronquial, cáncer, inhalación de sustancias orgánicas, proteinosis alveolar, quimioterapia y enfermedad injerto contra huésped. El factor común de estas entidades sería

inflamación por lo que Kazachkov y col realizaron un estudio correlacionando el contenido de lípido intracelular con el conteo de células inflamatorias en el LBA, sin encontrar asociación alguna, lo cual pudiera explicarse ya que la inflamación determina un influjo o reclutamiento de neutrófilos que disminuyen significativamente en números relativos la cuenta de macrófagos (18) Sin embargo Knauer-Fisher S y col demostraron que la mera presencia de inflamación broncopulmonar eleva el contenido de lípidos en los macrófagos (21).

Para explicar la presencia de grasa en los pacientes pediátricos sin patología pulmonar conocida, diversos autores la han asociado a fuentes endógenas de grasa como los fosfolípidos provenientes de las membranas celulares, liberados por rupturas tisulares y del surfactante alveolar que contiene la mayor cantidad de lípidos en la superficie broncoalveolar, y cuya concentración en los niños, es más alta en el LBA comparado con el del adulto. También existe la posibilidad de que estos niños sanos presenten microaspiraciones escasa, sin síntomas aparentes y sin daño pulmonar ya que este es dependiente de la cantidad y características del material aspirado. (21).

Al igual que Ahrens y col. (16), nosotros encontramos valores positivos en sujetos sanos y en sujetos con enfermedad pulmonar, pero significativamente mayor en estos últimos, de ahí la importancia de establecer valores de corte para separar a los aspiradores con enfermedad pulmonar de los que no lo son. El valor de corte mayor de 165 determinado en este estudio brindó una alta sensibilidad y aceptable especificidad, apoyando junto con otros autores que es una prueba diagnóstica útil para decidir conductas terapéuticas específicas (17,22).

Comparando los valores de prueba diagnóstica obtenidos en este estudio con los reportados por la literatura, en la mayoría se han tenido los mismos hallazgos de valores altos de sensibilidad y moderados a bajos de especificidad. No obstante, dichos resultados no son compartidos por otros estudios en donde la asignación de aspiradores o no aspiradores no es muy precisa. (19).

La conclusión de la mayoría de los autores es que un valor alto del IMACG es un método sensible para diagnosticar aspiración crónica de alimento, pero que

por si solo en ausencia de otros auxiliares diagnósticos, clínicos y de imagen no puede identificar o eliminar aspiración. Se apoya que es una herramienta útil si se cuenta con un buen juicio clínico y adecuada interpretación de los resultados, de esta manera el IMACG es una útil guía para el diagnóstico y el tratamiento, e inclusive puede ser un factor de apoyo para toma de decisiones quirúrgicas, lo cual es ampliamente apoyado por los resultados obtenidos.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

1. Se corrobora que el diagnóstico de aspiración es muy difícil de establecer solo por datos clínicos y de imagen ya que esta última fue positiva en un muy bajo porcentaje.
2. La etapa de lactante es el grupo de edad predominante donde deberá tomarse en cuenta el diagnóstico de aspiración.
3. Los pacientes con factores de riesgo para aspiración y síntomas respiratorios crónicos, independientemente de la enfermedad principal, son candidatos a búsqueda intencionada de lipófagos en LBA con el fin de prevenir daño pulmonar a largo plazo.
4. El IMACG es un marcador útil de aspiración traqueal en pacientes con ERGE y síntomas respiratorios crónicos.
5. La RX de tórax fue anormal en el 100% de los pacientes, los datos más frecuentes son sobredistensión pulmonar y ocupación alveolar.
6. La sospecha clínica, aunada a un IMACG positivo aumenta la posibilidad de detectar a un paciente que este aspirando.
7. El Índice de macrófagos alveolares cargados con grasa es una prueba diagnóstica útil, ya que presentó una sensibilidad de 97.5%, especificidad de 78%, valor predictivo positivo de 81.6% y negativo de 96.9%.
8. El valor de corte para nuestra institución se establece en un valor del índice mayor de 165.

BIBLIOGRAFIA

1. Pérez-Fernández L. Guía para el estudio del niño neumópata crónico, análisis de 273 casos consecutivos. *Neumol Cir Tórax* 1988; XLVII(2):12-24.
2. Mikita C. Aspiration syndromes. *eMedicine Specialities. Pediatrics Pulmonology*. Disponible en la URL <http://www.eMedicine.com>, accesada en agosto 2003.
3. Vandenplas Y. Asthma and gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:89-97.
4. Kennedy JH. Silent gastroesophageal reflux: an important but little known cause of pulmonary complications. *Dis Chest* 1962; 42:42-5.
5. Sacco O, Fregonese B, Silvestri M, Sabatini F. Bronchoalveolar lavage and esophageal pH monitoring data in children with "difficult to treat" respiratory symptoms. *Pediatr Pulmonol* 2000; 39:313-9.
6. Bauer M, Lyrene R. Chronic aspiration in children: Evaluation of the lipid-laden macrophage index. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:94-100.
7. Kajetanowicz A, Stinson D, Laybolt K, Resch L. Lipid-laden macrophages in the tracheal aspirate of ventilated neonates receiving intralipid. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:101-8.
8. Furuya MEY, Martínez I, Zúñiga G, Hernández I. Lipoid pneumonia in children: clinical and imagenological manifestations. *Arch Med Res* 2000; 31:42-7.
9. 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; 57:200-4.
10. Liburd J, Hebra A. Gastroesophageal reflux. *eMedicine Specialities. Pediatric Pulmonology*. Disponible en la URL <http://www.eMedicine.com>, accesada en agosto 2003.
11. Arnold C, Platzker G. Gastroesophageal reflux and aspiration syndromes. En Chernick V, Thomas F (editores). *Disorders of the respiratory tract in children*. Filadelfia:Saunders. 1998.

12. 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; 112:643-5.
13. 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.
14. Yang Y, Steele C. Quantification of lipid laden macrophages in evaluation of lower airway cytology specimens from pediatric patients. *Diagn Cytopath* 2001; 24:98-103.
15. Kim A, Kim G, Wagner P. 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.
16. 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.
17. Colombo JL, Hallberg TK. Pulmonary aspiration and lipid-laden macrophages: In search of gold (standards). *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:78-82.
18. 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.
19. Usha K, John M, Vivian T. Fat laden macrophages in tracheal aspirates as a marker of reflux aspiration: a negative report. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 35:309-13.
20. Colombo JL, Hallberg TK. Recurrent aspiration in children: Lipid-laden alveolar macrophage quantitation. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3:86-9.
21. Knauer-Fisher S, Ratjen F. Lipid laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid as a marker for pulmonary aspiration. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:419-22.
22. Nussbaum E, Maggi JC, Mathis R, Galant SP. Association of lipid-laden alveolar macrophages and gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1987; 110:190-4.

23. Uribe E, Furuya MEY, Vargas MH, Ramón G. Correlación entre el diagnóstico clínico y el índice de macrófagos alveolares cargados de grasa obtenidos del lavado broncoalveolar en niños. Tesis, Hospital de Pediatría, CMNSXXI. 2002.
24. Viscardi RM, Broderick K, Sun Chd, Yale-Loehr, Hessamfar a, Taciak. Disordered pathways of fibrin turnover in lung lavage of premature infants with respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:492-9.
25. PS Power and simple size, Dupont & Plummer, 1997; disponible gratuitamente en la URL..<http://www.mc.vanderbilt.edu/prevmed/ps.htm>
26. Collins KA, Geisinger KR, Wagner P, et al. The cytologic evaluation of lipid-laden alveolar macrophages as an indicator of aspiration pneumonia in young children. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:229-231.
27. Ding Y, Simpson PM, Schellhase D. et al. Limited reliability of lipid laden macrophage index restricts use as a test for pulmonary aspiration: comparison with a simple semiquantitative assay. *Pediatric and Developmental Pathology* 2002;5:551-558.
28. 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.
29. Bauer M, Lyrene R. Chronic Aspiration in Children: Evaluation of the Lipid-Lade Macrophage Index. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:94-100.



INSTITUTO
MEXICANO
DEL SEGURO
SOCIAL

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio del presente acepto que mi hijo(a) participe en el proyecto de investigación titulado **INDICE DE MACROFAGOS ALVEOLARES CARGADOS DE GRASA COMO PRUEBA DIAGNOSTICA DE ASPIRACIÓN EN NIÑOS** registrado ante el comité local de Investigación Médica con el número _____ . Se me ha explicado que el objetivo de esta investigación es conocer la utilidad de un estudio denominado "índice de macrófagos alveolares cargados de grasa", que podría servir para que los médicos puedan corroborar si un niño ha estado aspirando hacia los pulmones material proveniente del estómago (por regurgitación) o material alimentario durante la alimentación (por alguna alteración de la deglución).

Se me informó que como parte del estudio o manejo médico de la enfermedad de mi hijo(a), próximamente se le realizará una endoscopia (que consiste en que bajo anestesia general se le introducirá por la nariz o la boca un endoscopio, que es un tubo delgado y flexible). Durante este procedimiento se introducirá un endoscopio en la tráquea y la participación en este estudio consistirá en que se le realizará un lavado broncoalveolar, que consiste en que se aplica una pequeña cantidad de solución salina que después se recupera aspirándola. En esa solución se recogen diversas células de los bronquios, lo que les permitirá a los médicos hacer el índice que se pretende estudiar.

Entiendo que mi hijo(a) no tendrá un beneficio directo de este estudio, y que el lavado broncoalveolar en sí no implica riesgo adicional a la endoscopia que se le practicará.

El investigador principal se ha comprometido a aclarar cualquier duda que le plantee con relación a los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo

considere conveniente, sin que ello afecte mi atención médica, se me ha dado la seguridad de

que los resultados obtenidos serán manejados en forma confidencial.

FECHA: _____

Nombre y firma del padre, madre
o tutor.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma investigador

Dra. Verónica Moreno Córdova
Departamento de Neumología, Hospital
de Pediatría, CMN SXXI, IMSS. Av.
Cauhtémoc 330, CP 06720, México DF.
Tel: 56276900 ext. 3140 y 3139.
Tel. celular: 044-55-2130-1092
E-Mail: cordovamor@hotmail.com