

11250



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

UTILIDAD DIAGNOSTICA DEL ASPIRADO Y CEPILLADO  
BRONQUIAL PRACTICADOS POR BRONCOSCOPIA EN  
PACIENTES PEDIATRICOS CON PROCESOS INFECCIOSOS  
DE LA VIA AEREA Y SOSPECHA DE BRONCOASPIRACION

TRABAJO DE INVESTIGACION  
QUE PRESENTA EL  
DR. ANDRES FRANCISCO JESUS CASTILLO REYES  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN: NEUMOLOGIA PEDIATRICA

TUTOR DE TESIS: DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT



MEXICO, D. F.

2005

m342694



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



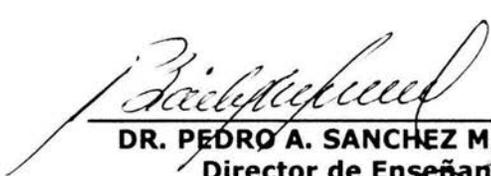
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

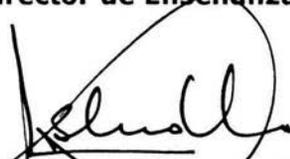
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

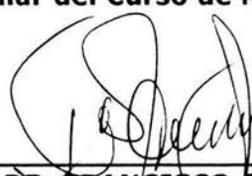
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

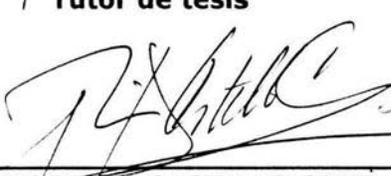
UTILIDAD DIAGNOSTICA DEL ASPIRADO Y CEPILLADO  
BRONQUIAL PRACTICADOS POR BRONCOSCOPIA EN  
PACIENTES PEDIATRICOS CON PROCESOS INFECCIOSOS DE  
LA VIA AEREA Y SOSPECHA DE BRONCOASPIRACION

  
**DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ**  
Director de Enseñanza

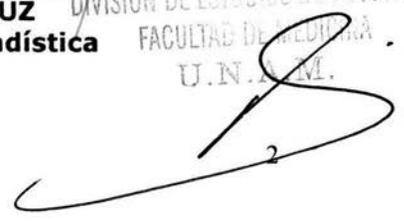
  
**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI**  
Jefe del Departamento de Pre y Postgrado

  
**DR. LORENZO F. PEREZ FERNANDEZ**  
Profesor Titular del Curso de Neumología y Cirugía de Tórax

  
**DR. FRANCISCO CUEVAS SCHACHT**  
Jefe del Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax  
Tutor de tesis

  
**DRA. ROCÍO A. CASTILLO CRUZ**  
Asesor Metodológico y de Bioestadística

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.C.M.



## **INDICE**

<b>RESUMEN</b>	<b>6</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>8</b>
<b>JUSTIFICACION</b>	<b>16</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>16</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>17</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>21</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>22</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>24</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>29</b>

## **AGRADECIMIENTOS:**

### **A DIOS EL CREADOR:**

Ya que la fé es el estar seguros de que recibiremos lo que esperamos, aunque no podamos verlo ahora. Dios se mostró contento con los hombres quienes hace muchos años tuvieron fé.

Por la fé comprendemos que el mundo fue hecho por la palabra de dios, las cosas que vemos se hicieron de lo que no podemos ver. (Hebreos 11:1-3)

### **A MAGUI:**

Por soportar estoicamente la soledad y las carencias sufridas e igualmente por darme ánimos en esta vida.

### **ANDRES Y JUAN CARLOS:**

Que sin saberlo se han convertido en el motivo mas grande que me impulsa a seguir adelante.

### **A MI MADRE:**

Por su fé depositada en mí, por sus horas de soledad y aflicción, y por haberme dado el ser.

### **A MIS HERMANOS:**

Por dejarme ser algo de su persona y representar para ellos un chispazo de superación.

### **A MIS COMPAÑEROS:**

Porque siempre estuvieron a mi lado sin esperar nada a cambio.

## A MIS MAESTROS

DR. LORENZO FELIPE PEREZ FERNANDEZ

DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT

DRA. ADRIANA ALVA CHAIRE

Por haberme dado la oportunidad de ingresar al Instituto Nacional de Pediatría, por sus enseñanzas y disciplina que serán un ejemplo a seguir durante toda mi vida.

A LA DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS

Por sus valiosos consejos, por la llamada de atención en el momento exacto, porque no desmaye en el difícil camino de la educación.

A LA DRA. ROCIO CASTILLO

Mi sincero agradecimiento

# UTILIDAD DIAGNOSTICA DEL ASPIRADO Y CEPILLADO BRONQUIAL PRACTICADOS POR BRONCOSCOPIA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON PROCESOS INFECCIOSOS DE LA VIA AEREA Y SOSPECHA DE BRONCOASPIRACION

Castillo Reyes Andrés,\* Pérez Fernández Lorenzo Felipe,\*\* Cuevas Schacht Francisco Javier,\*\*\* Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax.

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** Los progresos en la practica broncoscopica y avances en anestesiología, han permitido implementar los procedimientos auxiliares de diagnostico tales como: aspirado bronquial, lavado broncoalveolar, cepillado y biopsia bronquial cuyas principales indicaciones han sido para diagnostico de patología pulmonar infecciosa y no infecciosa tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos, así como progresar en el conocimiento de la patogénesis de las distintas enfermedades respiratorias.

**OBJETIVO:** Determinar la utilidad y el rendimiento del aspirado y cepillado bronquial en el apoyo diagnostico y su impacto en el tratamiento de las tres entidades principales motivo de interconsulta a neumología que son: enfermedades obstructivas de la vía aérea, sospecha de broncoaspiración y procesos infecciosos.

**MATERIAL Y METODOS:** El diseño del estudio fue observacional, prospectivo, longitudinal y analítico. Previamente se estandarizo la toma y procesamiento de muestras y se incluyen 3 grupos de pacientes con entidades definidas que corresponden a la mayoría de las indicaciones de estudios broncoscopicos en este centro hospitalario. El periodo de estudio fue de 6 meses donde se incluyo un total de 67 pacientes (7 del grupo obstructivo, 30 del grupo de sospecha de broncoaspiración y 30 del grupo infeccioso). Fueron seguidos en una evaluación prospectiva (5 días hábiles) durante la cual se confirmo o no la sospecha diagnostica inicial y se establecieron los verdaderos positivos y negativos de acuerdo a la evolución clínica para determinar la utilidad y rendimiento como prueba diagnostica de dichos procedimientos.

**RESULTADOS:** Los 67 pacientes se distribuyeron en 3 grupos: procesos obstructivos de la vía aérea 10.44% (7/67) con una edad promedio de 2 años con una relación femenino masculino de 2:1. Sospecha de broncoaspiración 44% (30/67) con una edad promedio con una edad promedio de 2 años con una relación masculino

femenino de 2:1. Y procesos infecciosos 44% (30/67) con una edad promedio de 3 años y una relación masculino femenino de 1.14:1.

En el análisis para el grupo obstructivo combinando ambas técnicas se observó una sens. de 85.71%, espec. De 48.33%, VPP de 16.21% y VPN de 96.66%, con exactitud de 52.22%.

En el grupo de aspiración, combinando ambas técnicas la sens. 60%, espec. De 62.16%, VPP de 56.25%, VPN de 65.71%, la exactitud de 61.19%. En el grupo infeccioso combinando ambas técnicas se observó la sens. de 70%, espec. De 75.67%, VPP de 70%, VPN de 75.67%, y exactitud de 73.13%.

#### CONCLUSIONES:

1.- En el grupo obstructivo (pacientes sanos), el mayor rendimiento de la prueba es para establecer los verdaderos casos negativos, siendo la probabilidad de establecer los verdaderos positivos muy baja.

2.- En el grupo de broncoaspiración los resultados del aspirado como prueba sola, no muestran diferencias significativas combinando ambas técnicas, la literatura comenta que un índice elevado de lipofagos es bastante sensible para diagnosticar aspiración patológica de alimentos pero es poco específico.

3.- En el grupo infeccioso tenemos una sensibilidad y especificidad arriba del 70% sin embargo al analizarlas por separado el cepillado tiene una sensibilidad muy baja. Concluyendo que en este grupo es más útil la prueba en pacientes inmunocomprometidos y que el cepillado tiene mayor utilidad cuando este se realiza mínimo 48 a 72 hrs. posterior haber suspendido antimicrobianos.

\*Residente del 5° año de Neumología Pediátrica

\*\*Cirujano de Tórax. Profesor titular del curso de Neumología Pediátrica y Cirugía de Tórax. INP.

\*\*\*Neumólogo Pediatra. Jefe del Servicio de Neumología pediátrica y servicio de endoscopia. INP.

## ANTECEDENTES:

La broncoscopia es el procedimiento diagnóstico y terapéutico más comúnmente usado en neumología pediátrica. Originalmente se indica para diagnóstico y tratamiento de entidades nosológicas específicas como pueden ser: extracción de cuerpos extraños alojados en la vía aérea, la aspiración de secreciones bronquiales y para diagnóstico endoscópico y por biopsia de procesos obstructivos de la vía aérea que determinan atelectasia. El avance en el desarrollo de la tecnología, así como los avances en anestesiología, técnica quirúrgica pediátrica y sobre todo el diseño por Ikeda en 1966 del broncoscopio flexible pediátrico, han permitido implementar los procedimientos auxiliares de diagnóstico como son: aspirado bronquial, lavado broncoalveolar (LBA), cepillado bronquial y biopsia de mucosa bronquial.<sup>1,2,3,4</sup>

Desde su descripción inicial por Finley en 1967 y de forma más generalizada tras el trabajo de Reynolds y Newball en 1974<sup>5</sup>, las aplicaciones del aspirado bronquial y LBA como ayuda diagnóstica en las diferentes patologías pulmonares se han extendido ampliamente, siendo el principal objetivo de los estudios en niños: mejorar el manejo de enfermedades pulmonares, progresar en el conocimiento de su patogénesis e identificar pacientes en riesgo de desarrollar enfermedades respiratorias.<sup>6</sup>

El aspirado bronquial es una técnica por medio de la cual se aspiran secreciones de las vías aéreas mayores después del lavado con solución salina en pequeños volúmenes (<3ml/Kg.), a través de un broncoscopio o un tubo endotraqueal.<sup>7,8</sup> Las muestras recuperadas con dicha técnica son representativas de secreciones bronquiales, y comúnmente usadas para cultivos microbiológicos, búsqueda de lipofagos, cuerpos extraños de origen vegetal, citología diferencial y estudio de patologías con componente primariamente bronquial como asma y bronquitis.<sup>6</sup>

El lavado broncoalveolar es el procedimiento auxiliar de diagnóstico con mayor utilización para fines investigativos ya que permite recuperar componentes celulares y no celulares de la superficie epitelial del tracto respiratorio inferior.

Con el incremento de las aplicaciones de LBA en niños diferentes técnicas para su recolección fueron empleadas, algunas usando 2 a 4 fracciones del mismo volumen (10 a 20 ml) independientemente del peso o edad del paciente. Otros protocolos ajustando el volumen del LBA a la capacidad funcional residual y otros en relación al peso

corporal. La Guía del LBA en niños aprobado por la European Respiratory Society (ERS) publicada en el año 2000 permitió consensuar los aspectos técnicos, procesamiento e indicaciones.<sup>6</sup> Las recomendaciones técnicas propuestas son:

- 1) Realizar con broncoscopio flexible 3.5 – 4.9 mm según la edad del niño. Pacientes intubados puede hacerse a través del tubo endotraqueal.
- 2) Sedación y combinación con anestesia tópica. Las drogas mas frecuentemente empleadas son fentanyl, midazolam o propofol, en algunos centros utilizan atropina como premedicación para minimizar la bradicardia vasovagal y disminuir la secreción de la vía aérea.
- 3) Monitoreo continuo de la oximetría durante el procedimiento.
- 4) Debe ser tomado del área mayormente afectada radiográficamente y en enfermedad pulmonar difusa del lóbulo medio o lingula.<sup>6,9</sup>
- 5) Volumen del lavado: 3 ml/kg en 3 alícuotas a 1 ml/kg cada una, con solución salina estéril a 37°C. Mínimo 5 ml, máximo 15 ml por alícuota.<sup>6,9,10</sup>
- 6) Debe recuperarse >40% del liquido instilado para ser técnicamente considerable y la presión de succión 100 – 150 mmHg.<sup>6,9,10</sup>

Primera alícuota: destinada a estudio microbiológico es más de origen bronquial, pequeño volumen y contiene más neutrofilos y menos linfocitos que en las siguientes alícuotas tanto en niños saludables como en patología pulmonar. Es de interés en patologías primariamente bronquiales como asma y bronquitis.

Las siguientes 2 alícuotas: destinadas a estudios citológicos, inmunológicos o de componentes solubles.<sup>3</sup> Valora componentes celulares: conteo celular diferencial por citospinas del LBA centrifugado o citometría de flujo. Las células epiteliales no se incluyen dentro del conteo celular diferencial. Los constituyentes no celulares se obtienen del sobrenadante después de la centrifugación.

Los reportes del LBA deben incluir el volumen instilado, el volumen recuperado, el conteo celular total, porcentajes de los tipos celulares y componentes no celulares.<sup>6</sup>

Las principales indicaciones del lavado broncoalveolar en niños inmunocompetentes son: **Diagnostico de infección** cuando las técnicas de recolección de secreciones de la vía aérea no son posibles y/o eficientes, **Remoción terapéutica de materiales de la vía aérea:** Fibrosis quística, neumonía lipoidica, lipogranulomatosis diseminada y proteinosis alveolar; **Diagnostico de enfermedad pulmonar no infecciosa** considerándose esencial para el diagnostico de hemorragia pulmonar, histiocitosis pulmonar, proteinosis alveolar y neumonía lipoidica; siendo además de ayuda en el diagnostico de síndromes de aspiración. **Evaluación del proceso inflamatorio alveolar** considerándose de ayuda para el diagnostico de: asma, bronquitis crónica, neumonitis de hipersensibilidad, síndrome de Churg-Strauss, aspergilosis broncopulmonar alérgica, síndromes hipereosinofílicos, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, sarcoidosis y en enfermedad pulmonar intersticial.<sup>6, 10</sup>

Las indicaciones en niños inmunocomprometidos son: inicio agudo de deterioro clínico e **infiltrados pulmonares intersticiales difusos o locales** que no responden a terapia antibiótica Standard. El lavado broncoalveolar se ha consolidado como la técnica de elección en infecciones oportunistas.<sup>4</sup> La identificación de patógenos incluyen: P. Carinii, Mycobacterium tuberculosis, legionella pneumophila, nocardia, histoplasma, blastomyces, aspergillus, candida, micoplasma, virus influenza, virus sincitial respiratorio, citomegalovirus y herpes simple. Otras indicaciones incluyen: **pneumonitis intersticial crónica** principalmente en niños infectados con HIV, **bronconeumonía recurrente crónica en niños con HIV** y en asociación con biopsia transbronquial **en trasplante pulmonar.**<sup>6, 10</sup>

Las complicaciones derivadas del procedimiento consisten en: aumento de la duración del procedimiento broncoscopio por 2 - 3 minutos, lo que podría aumentar el riesgo de hipercapnia y/o hipoxemia transitoria, bradicardia transitoria, sangrado de mucosas en niños con coagulopatias, broncoespasmo severo, así como fiebre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  en las primeras 12 horas post-procedimiento e infiltrados pulmonares transitorios.<sup>6,9,10</sup>

El cepillado bronquial consiste en el paso de un cepillo protegido en su cubierta a través del canal de succión del broncoscopio flexible o rígido para obtener especímenes que contengan gran número de células epiteliales.

Bajo visión directa, se identifica el sitio de toma de la muestra, se avanza el cepillo fuera del extremo distal del broncoscopio y la muestra es obtenida por movimientos repetidos del cepillo contra la pared bronquial, luego entonces es introducido en su cubierta y removido del broncoscopio para ser extendido en una lamina y enviado a estudio citológico en sospecha de lesiones malignas o para obtener muestras de vía aérea inferior no contaminadas por secreciones succionadas a través del broncoscopio.<sup>7</sup> En los pacientes lactantes la técnica del cepillado se modifica utilizando el canal de trabajo del broncoscopio como cubierta del cepillo y al termino de la toma se protege el cepillo en el canal de trabajo y se retiran ambos sin aspirar.

La biopsia bronquial consiste en la toma de muestras bajo visión directa de la mucosa bronquial con el uso de pinzas que pasan a través del canal de instrumentación del broncoscopio flexible o rígido. Es usada en el diagnostico de lesiones visibles tales como tumores endobronquiales o para coleccionar epitelio ciliado en casos sospechosos de disquinesia ciliar primaria. Las principales complicaciones son sangrado y neumotórax. La biopsia transbronquial debe ser hecha bajo control fluoroscópico y su principal uso es en el monitoreo de la población pediátrica posterior al trasplante pulmonar.<sup>7, 8</sup>

En relación al diagnostico de infección, estudio de LBA en niños inmunocompetentes con infiltrados radiográficos inexplicables revelo que en 50-60% fue útil para diagnostico de infección incluyendo virus, bacterias y hongos permitiendo instaurar tratamiento específico en este grupo de pacientes.<sup>11</sup> Cultivos bacterianos no cuantitativos no son fiables por el potencial de contaminación del canal de succión del broncoscopio flexible. La inmunofluorescencia y los métodos moleculares son de mayor uso cuando agentes infecciosos son difíciles de cultivar.<sup>6</sup>

Una neumonía bacteriana para que sea reconocida microscópicamente requiere la presencia de al menos  $10^4$  bacterias por gramo de tejido pulmonar,  $\geq 10^6$ /ml en muestras de esputo,  $\geq 10^3$ /ml en cepillado bronquial y  $\geq 10^4$ /ml en especímenes de LBA.<sup>12</sup>

Se considera un cultivo positivo si se aísla un único microorganismo  $\geq 10^4$  UFC/ml, si se aíslan varios microorganismos:  $\geq 10^5$  y conteo celular diferencial anormal a la presencia de  $>10\%$  neutrofilos,  $>30\%$  linfocitos y  $>1\%$  eosinofilos.<sup>9, 10, 13,14</sup>

La sensibilidad del LBA para neumonía nosocomial varia de 72-93% y su especificidad de 69-100%.<sup>15</sup> En neumonía asociada al ventilador se ha reportado sensibilidad del LBA y cepillado bronquial en 67% y la

sensibilidad del LBA realizado bajo tratamiento antibiótico previo en neumonías diagnosticadas clínicamente y con pobre respuesta al tratamiento se ha informado en un 73% y hasta en un 76% los resultados dirigieron cambio en la terapéutica.<sup>15</sup>

Sensibilidad del LBA para Mycobacterium Tuberculosis:  $\geq 95\%$  con valor predictivo negativo  $\geq 90\%$ <sup>7</sup> En sospecha de tuberculosis pulmonar con cultivo de esputo negativo, la realización de aspirado bronquial o LBA ayuda a establecer el diagnóstico. Estudio de 190 pacientes con sospecha de tuberculosis y esputo negativo, el aspirado bronquial permitió confirmar la presencia de Tuberculosis pulmonar en 92 casos.<sup>16</sup>

La sensibilidad del LBA para P. Carini es de  $\geq 85-90\%$ , valor predictivo negativo:  $>90\%$ <sup>7,17</sup> Pneumocistis carini debe ser procesado tan rápidamente como sea posible para evitar contaminación y pérdida de agentes como bacterias anaerobias.

El diagnóstico de Aspergilosis broncopulmonar alérgica se basa en criterios clínicos, serológicos y radiológicos, sin embargo pueden tener manifestaciones atípicas en las cuales la biopsia bronquial y aspirado bronquial juegan un rol importante en su detección. Hallazgos en biopsia bronquial y otros especímenes para diagnóstico de ABPA son: impactación de moco con mucina alérgica e hifas del hongo, anomalías en la pared bronquial. Los hallazgos en citología del aspirado bronquial son: impactación de moco bronquial durante broncoscopio conteniendo eosinófilos mezclados con cristales de Charcot-Leyden e hifas dispersas.<sup>18</sup> En casos de infección por criptococo neoformans la observación de las formas de levadura del mismo permite su diagnóstico aunado a antígeno positivo para dicho hongo.<sup>19</sup>

Aspiración silente es una importante causa de enfermedad respiratoria crónica en niños. Como el contenido gástrico contiene material lipídico, cuando este es tomado por los macrófagos alveolares, es indicador de aspiración pulmonar. Las muestras se tiñen con rojo oleoso y se examinan 100 macrófagos, si  $>85$  están cargados de lípidos intracelulares se consideran altamente sugestivo de aspiración.<sup>9, 10</sup> y según la cantidad de lípidos que contengan se aplica score 0-4 (0=no opacificado, 1= $\frac{1}{4}$  opacificado, 2= $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$  opacificado, 3= $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$  opacificado, 4= totalmente opacificado) El valor de referencia de la población general para el índice de macrófagos cargados de lípidos es  $60 \pm 23$  SD. Se ha encontrado elevación del índice de lipofagos en niños

con enfermedad pulmonar sin aspiración.<sup>20</sup> El aspirado bronquial es mas rico en lipofagos en caso de aspiración que el LBA.<sup>20</sup>

El lavado bronquial y la biopsia bronquial en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica revelan la presencia de infiltración de neutrofilos en la mucosa y aumento en la fracción de eosinofilos.

Estudio sobre utilidad clínica de LBA en 30 niños con sibilancias recurrentes revelo que el LBA produjo resultados positivos >50% de los pacientes incluyendo aislamiento de patógenos: virus y bacterias y hallazgos sugerentes de aspiración. El cambio terapéutico consistió en: disminución del tratamiento broncodilatador, inicio o aumento del tratamiento esteroide inhalado e inicio o aumento de tratamiento antireflujo y Nissen.<sup>9</sup>

La citología diferencial del LBA en niños con bronquiolitis por virus sincitial respiratorio demuestra predominio de neutrofilos y en niños con asma predominio de eosinofilos.<sup>22</sup> Otros estudios han demostrado inflamación mediada por neutrofilos en pacientes con asma severa.<sup>23</sup>

Una comparación entre técnicas de cepillado nasal, cepillado bronquial, biopsia bronquial y biopsia traqueal evaluados bajo microscopia de luz demostraron que el cepillado nasal y la biopsia traqueal tienen mayor calidad para el diagnostico de discinesia ciliar primaria y dado el menor potencial de morbilidad y costos, el cepillado nasal es el procedimiento inicial optimo para su diagnostico.<sup>24</sup>

Los aspectos mas notables en lo que respecta a la aportación del LBA en las enfermedades intersticiales se centran en sus aspectos patogénicos. En relación a la sarcoidosis se confirmo el patrón de citocinas tipo Th1 y se describió el fenotipo linfocitario en sarcoidosis (CD4+ CD103).<sup>5</sup> Alto porcentaje de linfocitos (>30%) con predominio de CD4 son fuertemente sugestivos de sarcoidosis aunado a un cuadro clínico compatible con esta entidad.<sup>5</sup> En neumonitis por hipersensibilidad recientemente se ha reevaluado el papel de otras estirpes celulares y se ha comprobado una correlación positiva entre el numero de neutrofilos y la presencia de fibrosis.<sup>5</sup> Típicamente existe predominio de células T- CD8 En fibrosis pulmonar idiopática Selman y colaboradores,<sup>25</sup> concluyen que los aspectos inflamatorios poseen una relevancia menor que la lesión epitelial y la reparación de las lesiones. Se menciona como un proceso anómalo en la regeneración del intersticio pulmonar y en proteinosis alveolar idiopática adquirida se ha encontrado alteración en el efecto del GM-CSF sobre los macrófagos alveolares.<sup>5</sup>

La sensibilidad y especificidad en la detección de cáncer pulmonar varía en diferentes estudios con sensibilidad de LBA desde 62%-77% y especificidad 58%-100%. Con cepillado bronquial se ha reportado sensibilidad de 65% con especificidad 54%. El valor predictivo positivo para LBA es 83%-100% y para cepillado bronquial 80%. Mayor sensibilidad usando lavado, cepillado y biopsia transbronquial conjuntamente.<sup>26, 27</sup> El aspirado bronquial permite el diagnóstico de cáncer pulmonar periférico en el 28% de los casos.<sup>28</sup>

Las combinaciones de cepillado y biopsia bronquial o LBA y biopsia pueden diagnosticar >95% de tumores visibles endoscópicamente. Para tumores no visibles endoscópicamente se recomienda la aplicación de las 3 técnicas: cepillado, aspirado y biopsia, incrementándose la eficacia diagnóstica con la asociación de biopsia por aspiración transbronquial.<sup>29</sup>

En este hospital durante el año 2001 se realizaron 260 broncoscopias y 170 procedimientos auxiliares de diagnóstico, siendo más frecuente el aspirado bronquial-LBA (110 procedimientos). Se realizaron 29 cepillados bronquiales y 31 biopsias de mucosa bronquial.

En revisión retrospectiva de los procedimientos de diagnóstico endoscópico del año 2001, se escogieron al azar 35 expedientes de los cuales a todos se les realizó aspirado bronquial. 27 pacientes estaban hospitalizados y 8 pacientes eran externos al momento de realización del estudio endoscópico. Los servicios tratantes más frecuentes fueron Neumología, Terapia intensiva, infectología y neonatología. El rango de edad fue un mes a 13 años y las indicaciones más frecuentes fueron: diagnóstico de infección, búsqueda de hongos, búsqueda de lipofagos y BAAR. De los 35 pacientes estudiados, en 14 (40%) se confirmó la sospecha diagnóstica, en 12 (34%) hubo un cambio en el diagnóstico y en 9 pacientes (26%) los resultados no se relacionaron con la sospecha diagnóstica. En 15 de los pacientes (43%) hubo un cambio en el tratamiento ya sea por cambio de esquema antimicrobiano o inicio de terapia antifúngica y de bronco aspiración. En 20 pacientes (57%) se mantuvo igual tratamiento que previo al estudio endoscópico, sin embargo en 12 de estos pacientes no se recabaron los resultados de las muestras tomadas. Los principales problemas al momento de realizar una revisión retrospectiva consisten en que se nombran indistintamente las muestras como aspirado bronquial o LBA sin especificarse la técnica empleada para distinguir una de la otra, no se cuenta con sistematización de la toma y procesamiento de muestras y hasta en un 34% de los casos no se comenta en el expediente los resultados de las muestras lo que podría influir en el grupo de

pacientes en que no hubo cambio de conducta terapéutica. No se tomo simultáneamente en los casos estudiados 2 o mas procedimientos auxiliares de diagnostico por lo que no fue posible compararlos entre si.

Para fines del estudio dado la mayor frecuencia de aspirados y cepillados bronquiales como auxiliar diagnostico en broncoscopio, delimitaremos a estos dos procedimientos la evaluación de su utilidad diagnostica y terapéutica en 3 grupos de entidades definidas como son: diagnostico de infección, sospecha de broncoaspiración e imágenes radiográficas de atelectasia y/o sobredistensión localizada o persistente.

## **JUSTIFICACION**

En el INP se realizan de manera sistemática broncoscopias y procedimientos auxiliares de diagnostico siendo los mas frecuentes el aspirado y cepillado bronquial; el impacto que estos estudios tienen sobre el diagnostico y tratamiento de las diversas enfermedades por las que se indican, no se ha evaluado; por esta razón se considero sistematizar la toma y procesamiento de muestras para relacionar los resultados y conocer la utilidad de estos estudios como guía diagnostica y terapéutica.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION:**

1.- ¿Cual es la utilidad de las técnicas de aspirado y cepillado bronquial para establecer el diagnostico en los grupos de procesos infecciosos, sospecha de broncoaspiración y en procesos obstructivos agudos atendidas en el servicio de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría?

2.- ¿Repercuten los resultados de estas pruebas en la confirmación de la sospecha diagnostica?

## **OBJETIVO:**

1.- Determinar la sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo para la técnica de aspirado y cepillado bronquial en los grupos de procesos infecciosos, sospecha de broncoaspiración y procesos obstructivos.

2.- Evaluar si estos resultados repercuten en la sospecha diagnostica al confirmarla o descartarla en los primeros 10 días después del procedimiento.

## **HIPOTESIS:**

I.- Las pruebas de aspirado y cepillado bronquial serán útiles en mas del 50% de los casos para confirmar el diagnostico o descartarlo.

II.- Los resultados de los auxiliares diagnósticos repercuten en al menos el 40% en la confirmación y/o en el cambio de manejo.

## **MATERIAL Y METODOS:**

Diseño: Observacional, prospectivo, longitudinal y analítico.

**Población de estudio:** Pacientes de ambos sexos de 0 a 18 años que acudan al servicio de endoscopia del Instituto Nacional de Pediatría durante dos periodos de (Agosto del 2003 a marzo del 2004) y de (Septiembre del 2004 a Febrero del 2005), con sospecha de infección respiratoria, aspiración o procesos obstructivos de la vía aérea en quienes se realice broncoscopio y toma de muestras de aspirado y/o cepillado bronquial.

**Criterios de inclusión:** se incluyeron 3 grupos de entidades clínicas definidas a los cuales se les realizaran uno o ambos procedimientos auxiliares de diagnostico:

1. Procesos infecciosos: corresponderá a pacientes con supuración broncopulmonar en estudio, neumonías asociadas al ventilador mecánico, neumonías que no responden al tratamiento empírico enfermedad pleuropulmonar complicada y sospecha clínica de micosis, y con signos clínicos que sugieren neumonía (polipnea y estertores crepitantes). Los pacientes oncológicos participan en el estudio solo si en el momento de este lo que predomina es la infección. Debiendo tener una biometría hemática con leucocitosis igual o mayor de 15000cel/dl con neutrofilia y/o bandemia, (oncológicos puede ser menor) Rx simple de tórax con imágenes que sugieran neumonía, broncograma aéreo, patrón alveolar, intersticial.
2. Sospecha de bronco aspiración: incluirá pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofagico con neumopatía asociada, alteración del mecanismo de la deglución por causas anatómicas o bien secundarias a daño neurológico con patología pulmonar asociada. Debiendo tener datos clínicos: alteración de la mecánica de la deglución, cuadros de hiperactividad bronquial asociados a síntomas digestivos (vómitos, regurgitación, distensión abdominal, hipo, rumiación, posición de Sandifer) así como una Rx simple de tórax que sugiera broncoaspiración de acuerdo a lo descrito en la literatura y nuestra experiencia (sobredistensión pulmonar, patrón bronquítico, infiltrados axilares o basales derechos, atelectasias apicales derechas).<sup>40</sup>
3. Procesos obstructivos de la vía aérea: Pacientes con sospecha fundada de aspiración de cuerpo extraño agudo (menor o igual

a 7 días) o bien con imágenes radiológicas de atelectasia y/o sobre distensión localizada y persistente. Que no tengan alteración en la biometría hemática, que la clínica no sea sugestiva de infección, que no tenga imágenes radiológicas que sugieran proceso infeccioso pulmonar.

**Criterios de eliminación:**

- 1) Pacientes que no concluyeron el periodo de observación después del estudio (10 días).
- 2) Pacientes que fallezcan antes de concluir el estudio, (ninguno).
- 3) Pacientes que se trasladen a otro hospital antes de terminar el estudio.
- 4) Pacientes en quienes no se procesaron las muestras.
- 5) Pacientes en quienes se perdieron los resultados.

## VARIABLES DE ESTUDIO

**Variable independiente:** Estarán constituidos por cada uno de los grupos de estudios, diagnosticados por los criterios clínicos, de laboratorio y gabinete definidos previamente.

- 1) Procesos obstructivos de la vía aérea.
- 2) Sospecha de broncoaspiración.
- 3) Procesos infecciosos.

### **Variable dependiente:**

**Aspirado bronquial:** El aspirado bronquial es una técnica por medio de la cual se aspiran secreciones de las vías aéreas mayores después del lavado con solución salina en pequeños volúmenes (>3ml/kg) a través de un broncoscopio o un tubo endotraqueal.

**Cepillado bronquial:** Es un auxiliar diagnóstico que consiste en el paso de un cepillo protegido a través del canal de trabajo del broncoscopio flexible y que sirve para obtener muestras celulares del epitelio bronquial, estas muestras se extienden en un portaobjetos, fijándolas con alcohol al 10% y enviándolas a patología en donde son tenidas con rojo oleoso.

**Apoyo diagnóstico positivo:** Cuando se considere positivo para infección tomando en cuenta el aislamiento de un solo germen igual o mayor de 100 000 colonias, o en el caso de aislamiento de un germen considerado patógeno pulmonar como enterobacterias u hongos independientemente del número de colonias aisladas.

Broncoaspiración si se encuentran lipofagos, reportada en cantidad moderada o abundante y células vegetales. En el grupo de procesos obstructivos el hallazgo de un tapón mecánico de moco o cuerpo extraño, sin desarrollo de gérmenes en los cultivos, así como el patrón celular normal.

Para el grupo de proceso infeccioso, el aislamiento del agente etiológico o un patrón celular con neutrofilos que apoye el proceso infeccioso.

**Apoyo diagnóstico negativo:** Cuando se reporta un patrón celular considerado normal.

**Falla diagnóstica:** Cuando el resultado no apoya al diagnóstico con la evidencia confirmatoria del cuadro clínico y gabinete.

**Repercusión como guía diagnóstica y terapéutica.**

- 1) **Con impacto:** si se presentó confirmación de la sospecha diagnóstica el resultado se entregó en todos los casos máximo 5 días hábiles posterior al procedimiento de broncoscopio.
- 2) **Sin impacto:** Que los cambios en las decisiones terapéuticas se hayan tomado por otras causas ajenas a los resultados del estudio.

## RESULTADOS:

Se incluyeron 67 pacientes que reunieron los criterios estandarizados para procesos con obstrucción, broncoaspiración e infección de la vía aérea.

Se distribuyeron en tres grupos: procesos obstructivos de la vía aérea fueron 10.44% (7/67), con una edad promedio de 2 años, con una relación femenino masculino de 2:1.

Sospecha de broncoaspiración 44% (30/67) con una edad promedio de 2 años con una relación masculino-femenino de 2:1. y procesos infecciosos 44% (30/67) con una edad promedio de 3 años y una relación masculino femenino de 1.14:1, la muestra fue recolectada en dos periodos el primero de (Agosto del 2003 a Marzo del 2004) y un segundo periodo de (Septiembre del 2004 a Febrero del 2005) en el servicio de endoscopias, en el Instituto Nacional de Pediatría.

Para evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, se incluyeron 67 pacientes que cuentan con ambas técnicas (aspirado y cepillado bronquial).

En el grupo de obstrucción al usar solo la técnica de aspirado bronquial, se observa una sensibilidad (sens.) de 71.42%, la especificidad (espec.) de 83.33%, valor predictivo positivo (VPP) de 33.33% y el valor predictivo negativo (VPN) de 96.15%. Si combinamos las dos técnicas se obtiene una sensibilidad de 85.71%, especificidad de 48.33%, VPP de 16.21% y VPN de 96.66%, con una exactitud de 52.22%<sup>(ANEXO 1)</sup>.

En el grupo de aspiración, observamos que usando únicamente la técnica de aspirado la sensibilidad es de 56.66%, la especificidad de 67.56%, con un VPP de 58.62%, y un VPN de 65.78%. Combinando ambas técnicas muestran una sensibilidad de 60%, especificidad de 62.16%, VPP de 56.25% y VPN de 65.71%, con una exactitud de 61.19%<sup>(ANEXO 2)</sup>.

En el grupo infeccioso, con la técnica de aspirado, se presento una sensibilidad de 63.33%, especificidad de 75.67%, VPP 70% y VPN 75.67% con exactitud de 73.13%<sup>(ANEXO 3)</sup>.

Se observo que en el 100% de los pacientes (67) se recabaron y se comentaron los resultados.

El impacto del aspirado y cepillado bronquial como "guía de repercusión diagnostica" fue que se confirmo el diagnostico en el 70% de los casos (47/67) y en el 7% contribuyo al cambio de manejo.

De las fallas en el diagnostico obtuvimos los siguientes resultados falsos negativos 13/67 (19.40%) y falsos positivos 1/67 (1.49%). Dentro del grupo de verdaderos enfermos 13/60 (21.5%) y del grupo de verdaderos no enfermos 1/7 (14.2%)<sup>ANEXO 4</sup>.

## DISCUSION:

La instrumentación endoscópica de la vía aérea y sus auxiliares diagnósticos como el lavado broncoalveolar, aspirado, cepillado y biopsia de mucosa, representa en nuestros días uno de los procedimientos que con mayor frecuencia utilizan los Neumólogos para establecer el diagnóstico y la etiología de las enfermedades que comprometen o se originan en el aparato respiratorio<sup>30,32</sup>. En la literatura médica, son pocos los autores que refieren el impacto que estos auxiliares de la broncoscopia tienen sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades respiratorias<sup>30, 31, 32</sup>.

En el paciente pediátrico las enfermedades respiratorias con mayor prevalencia son los problemas infecciosos, la neumopatía por aspiración y la neumopatía obstructiva; el diagnóstico etiológico de estas entidades no siempre se establece con facilidad por lo que la mayoría de los autores recomiendan integrar los resultados obtenidos en el examen clínico, los estudios radiológicos, los exámenes de laboratorio y los resultados de la endoscopia que incluyen el lavado bronquial y cepillado del epitelio lo cual incrementa la certeza diagnóstica.

El valor del lavado y cepillado bronquial en el grupo de pacientes con patología obstructiva es limitado para establecer la causa de las enfermedades obstructivas (sospecha fundada de aspiración de cuerpo extraño y atelectasias); sin embargo es particularmente útil para descartar aquellos casos que no corresponden al grupo obstructivo ya que se observó un VPN del 96.66% y un VPP del 16.21%. También encontramos que al combinar las dos técnicas de cepillado y lavado bronquial no se observa diferencias significativas. Se considera que la ausencia de gérmenes patógenos y la normalidad en la población celular traqueobronquial obtenida en estos casos, excluye por sí misma a la patología infecciosa y aspirativa, dato que coincide con lo señalado con Collins y colaboradores<sup>31, 33</sup>.

En el grupo de pacientes con neumopatía por aspiración, la sospecha de aspiración se establece por datos clínicos característicos y cambio radiológicos, sin embargo para poder incrementar la certeza del diagnóstico diversos autores proponen la búsqueda de lipofagos (macrófagos cargados de lípidos) por diversos métodos. Corwing e Irwin<sup>32</sup> proponen un método cuantitativo (índice de lipofagos) para establecer el diagnóstico el cual por sí solo no es suficiente para confirmar esta entidad ya que en pacientes sanos sin evidencia de broncoaspiración es posible encontrar lipofagos en la vía aérea.

Langston y Pappin<sup>38</sup> proponen asociar la cantidad de lipofagos observados en el aspirado o cepillado bronquial con las manifestaciones clínicas y los cambios radiológicos para establecer el diagnóstico

En el presente estudio la sensibilidad y especificidad del lavado bronquial para la identificación de lipofagos fue de 56.66% y 67.56% respectivamente en comparación con una especificidad del 86.48% del cepillado que descarta los verdaderos casos negativos de aspiración. La sensibilidad y especificidad del cepillado y lavado en conjunto no difiere significativamente de lo observado en el lavado bronquial por lo que consideramos que estos se debe a el tamaño de la muestra, recomendando incrementar el numero de casos para valorar su rendimiento.

En los pacientes con procesos infecciosos en la vía aérea la sensibilidad y especificidad del lavado y cepillado bronquial en conjunto (70 y 75%) supera a cada una de las pruebas por separado donde la especificidad; que señala los casos negativos en ausencia de enfermedad fue superior para el cepillado que en el aspirado 100% versus 75.67%; estos datos son semejantes a lo reportado la Papanicolau Society Task Force<sup>39</sup>.

Cabe señalar que la relación entre enfermedad infecciosa y el agente recuperado por el aspirado o cepillado no indica necesariamente que estos microorganismos sean los responsables de la infección ya que no se contó con hemocultivos en este grupo de pacientes que comprobasen que el agente aislado en el aspirado y cepillado fuera el agente causal de la infección; en otras palabras el aspirado y lavado bronquial nos permiten identificar diversos agentes infecciosos de la vía aérea pero no podemos señalar a estos como los agentes causales

La sistematización de ambas pruebas en conjunto permite señalar una alta sensibilidad y especificidad (78.33 y 85.71%) que incrementa la certeza en el diagnostico de los problemas infecciosos y aspirativos de la vía aérea sin embargo dichos procedimientos por si solos no se consideran como indicadores del agente causal en los procesos infecciosos o de broncoaspiración por lo que es necesario asociar en todos los casos los hallazgos clínicos y radiológicos antes de integrar un diagnóstico

## **CONCLUSIONES:**

1.- En el grupo obstructivo (pacientes sanos) el mayor rendimiento de la prueba es para establecer los verdaderos casos negativos, siendo la probabilidad de establecer los verdaderos positivos muy baja.

2.- En el grupo de broncoaspiración los resultados del aspirado como prueba única no muestran diferencia significativa combinando ambas técnicas en esta muestra, la literatura comenta que un índice elevado de lipofagos es bastante sensible para diagnosticar aspiración patológica de alimentos, pero es poco específico, ya que se ha encontrado elevación del índice de lipofagos en niños con enfermedad pulmonar sin aspiración y es difícil diferenciar entre lípidos intracelulares endógenos y exógenos. Por lo tanto no existe un gold estándar para el diagnóstico de aspiración pulmonar y en el futuro se deberá determinar cual índice es la mejor prueba para nuestros pacientes.

3.- En el grupo infeccioso tenemos una sensibilidad y especificidad arriba de 70% combinando ambas técnicas, sin embargo al analizarlas por separado el cepillado tiene sensibilidad muy baja. En la literatura se menciona que el aspirado y cepillado bronquial están indicados para diagnóstico de procesos infecciosos y que el porcentaje de falsos positivos puede llegar hasta el 30%. Concluyendo que en este grupo es más útil la prueba en pacientes inmunocomprometidos y que el cepillado tiene mayor utilidad cuando este se realiza mínimo 48 a 72 hrs. posterior haber suspendido antimicrobianos

### ANEXO 1

Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la combinación de las técnicas de aspirado/cepillado para el Dx. Clínico de "obstrucción"

		Diagnóstico clínico de Obstrucción		
		SI	NO	
Apoyo al Dx por Aspirado	SI	5	10	15
	NO	2	50	52
		7	60	67

**Sensibilidad:** 71.42%  
**Especificidad:** 83.33%  
**VPP:** 33.33%  
**VPN:** 96.15%  
**Exactitud:** 82.09%

		Diagnóstico clínico de Obstrucción		
		SI	NO	
Apoyo al Dx por Cepillado	SI	6	28	34
	NO	1	32	33
		7	60	67

**Sensibilidad:** 85.71%  
**Especificidad:** 53.33%  
**VPP:** 17.64%  
**VPN:** 96.96%  
**Exactitud:** 56.72%

		Diagnóstico clínico de Obstrucción		
		SI	NO	
Apoyo al Dx por Aspirado/Cepillado	SI	6	31	37
	NO	1	29	30
		7	60	67

**Sensibilidad:** 85.71%  
**Especificidad:** 48.33%  
**VPP:** 16.21%  
**VPN:** 96.66%  
**Exactitud:** 52.22%

## ANEXO 2

Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la combinación de las técnicas de aspirado/cepillado para el Dx. Clínico de "Aspiración"

		Diagnóstico clínico de Aspiración		
		SI	NO	
Apoyo al Dx por Aspirado	SI	17	12	29
	NO	13	25	38
		30	37	67

**Sensibilidad:** 56.66%  
**Especificidad:** 67.56%  
**VPP:** 58.62%  
**VPN:** 65.78%  
**Exactitud:** 62.69%

		Diagnóstico clínico de Aspiración		
		SI	NO	
Apoyo al Dx por Cepillado	SI	12	5	17
	NO	18	32	50
		30	37	67

**Sensibilidad:** 40.00%  
**Especificidad:** 86.48%  
**VPP:** 70.58%  
**VPN:** 64.00%  
**Exactitud:** 65.67%

		Diagnóstico clínico de Aspiración		
		SI	NO	
Apoyo al Dx por Aspirado/Cepillado	SI	18	14	32
	NO	12	23	35
		30	37	67

**Sensibilidad:** 60.00%  
**Especificidad:** 62.16%  
**VPP:** 56.25%  
**VPN:** 65.71%  
**Exactitud:** 61.19%

### ANEXO 3

Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la combinación de las técnicas de aspirado/cepillado para Dx clínico de "Infección"

		Diagnóstico clínico de Infección		
		SI	NO	
Apoyo al Dx por Aspirado	SI	19	9	28
	NO	11	28	39
		30	37	67

**Sensibilidad:** 63.33%  
**Especificidad:** 75.67%  
**VPP:** 67.85%  
**VPN:** 71.79%  
**Exactitud:** 70.14%

		Diagnóstico clínico de Infección		
		SI	NO	
Apoyo al Dx por Cepillado	SI	6	0	6
	NO	24	37	61
		30	37	67

**Sensibilidad:** 20.00%  
**Especificidad:** 100.00%  
**VPP:** 100.00%  
**VPN:** 60.65%  
**Exactitud:** 64.42%

		Diagnóstico clínico de Infección		
		SI	NO	
Apoyo al Dx por Aspirado/Cepillado	SI	21	9	30
	NO	9	28	37
		30	37	67

**Sensibilidad:** 70.00%  
**Especificidad:** 75.67%  
**VPP:** 70.00%  
**VPN:** 75.67%  
**Exactitud:** 73.13%

#### ANEXO 4

Rendimiento de la prueba para detectar aspiración y/o infección con la técnica de Aspirado y cepillado.

		Concatenado de Dx clínico Infección/Aspiración		
		SI	NO	
Prueba con técnica aspirado/cepillado para detectar aspiración(+) y/o infección(+)	SI	47	1	48
	NO	13	6	19
		60	7	67

Sensibilidad: 78.33%

Especificidad: 85.71%

VPP: 97.91%

VPN: 85.71%

Exactitud: 79.91%

## BIBLIOGRAFIA

1. Udaya B, S. Prakash, M, D. Advances in Bronchoscopic procedures. Chest 1999, 116: 1403-1408
2. Word RE, Fink RJ, Applications of flexible fiberoptic bronchoscopes in infants and children. Chest 1978, 73: 737-49
3. Reyes Marco A, Aristizabal D. Gustavo, Leal Q. Francisco. Neumología pediátrica. Infección, Alergia y enfermedad respiratoria en el niño. 4ª. Edición. 2001. cap 12: 124-30
4. Pérez Ruiz F, Pérez Frías J, Martines González Martínez Valverde A. Fibrobroncoscopia pediátrica. Análisis de una década. Anales de pediatría. Nov. 2001. Vol. 55, No.5: 421-28
5. Pérez Arellano JL. Lavado broncoalveolar en la enfermedad pulmonar intersticial. Ultimas noticias. Febrero 2002. Vol. 38. No.2: 57-59
6. A. Barbato, A. Clement, I. Dab, E. Eber, C Green, J. Grigg, S. Kotecha and G. Rossi. Broncoalveolar lavage in children. Eur Respir Journals 2000; 15: 217-31
7. Lynn M. Taussig. Pediatric Respiratory Medicine. 1999. Pág. 258
8. D. Hollinger Lauren, P. Lusk Rodney, G. Green Christopher. Pediatric Laryngology and Broncoesophagology. 1997; 112-113
9. Clinical utility of flexible bronchoscopy and broncoalveolar lavage in young children with recurrent wheezing. The Journal of pediatrics. February 1998. Vol 132, No.2: 312-318
10. Denno E. Schellhax, Joseph R. Torrez, Astrid A. Menendez, Mohy G. Morris, Gary W. Fowler and Shelly Y. Lensing. High fever alter flexible bronchoscopy and broncoalveolar lavage in Noncritically III inmunocompetent children. Pediatric Pulmonology 1999. Vol 28: 139-144
11. Rock Michael J. MD. The Diagnostic utility of broncoalveolar lavage in inmunocompetent children with unexplained infiltrates on chest radiograph. Pediatrics March 1995 Vol 95 No. 3: 373-377

12. Parvathi Tiruvilumala and Waldemar G. Johanson, Jr. Infections ricailos with endotraqueal intubation and tracheostomy. American Society for microbiology, Washington, DC, 1994: 143
13. Riedler J, Grigg J Stone C, Tauro G, Robertson CF. Broncoalveolar lavage cellularity in healthy children. Am J. Respir. Crit. Care Med 1995; 152: 163-168
14. Ronchetti R. Broncoalveolar lavage studies in children without parenchymal lung disease: cellular constituents and proteins levels. Pediatric pulmonology 1995; 20: 112-118
15. Pereira Gómez JC, Pedreira W. Araujo Evangelina, Soriano G. Francisco, Negri M. Elnara, Antonangelo Leila, Velasco Tadeo I. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure. Chest December 2000, Vol 118, No.6 119-128
16. Kohno S. Diagnostic value of bronchoscopy in diagnosis of pulmonary tuberculosis: bronchial aspirate, bronchial washing and transbronchial lung biopsy. Kekkaku January 1990; 65 (1): 33-6
17. Pérez R. Carlos and Word E. Robert. Update on pediatric flexible bronchoscopy. Pediatrics clinics of North America. April 1994, Vol 41 No. 2: 385-400
18. Aubry MC, Fraser R. The role of bronchial biopsy and washing in the diagnosis of allergic bronchopulmonary ricailosis. Mod Pathol July 1998; 11(7): 607-11
19. Bottone J. Edgard, PH. D, Sindone Monica B.S and Caraballo Victor. Value of assessing cryptococcal antigen in broncoalveolar lavage and sputum specimens from patients with AIDS. 34<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. May 1994. Abstract B8
20. Knauer-Fisher S. MD, and Ratjen F. MD. Lipid-laden macrophages in broncoalveolar lavage fluid as a marker for pulmonary aspiration. Pediatric pulmonology 1999. Vol 27: 419-422

21. Pesci A, Majori M, Cuomo A, Borciani N, Bertacco S, Cacciani G, Gabrielli M. Neutrophils infiltrating bronchial epithelium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* Jun 1998; 92(6): 863-70
22. Chan Keun Kim, Churo Young, Soo Jeon Choi, Do Kyun Kim, Yang Park, Young Yull Koh. Broncoalveolar lavage cellular composition in acute asthma and acute bronchiolitis *journal of pediatrics*. October 2000 Vol 137 No. 4
23. Barbato A, Panizzolo C, Gheno M, Sainati L, Favero E, Faggian D, Giusti F, Pesscolderung L, La Rosa M. Broncoalveolar lavage in asthmatic children: evidence of neutrophil activation in mild-to-moderate persistent asthma. *Pediatr Allergy Immunol* April 2001; 12(2): 73-7
24. MacCormick J, Robb I, Kovesi T, Carpenter B. Optimal biopsy techniques in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia *Journal of Otolaryngology*. Feb 2002; 31(1): 13-7
25. Selman M, King TE, Rubio A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136-51
26. Peña Mirabal, Erika Sagrario; Vazquez Manriquez, ME. Sensibilidad y especificidad diagnostica entre citologia e histología broncopulmonar en pacientes con cáncer pulmonar Durante diez años. *Rev. Inst. Nac. Enfermedades respire*; Jul-Sep. 2000 13(3): 139-44
27. Baena Juvenal; Ojeda Paulina; Martines Carlos E. Comparación entre el valor diagnostico de la citologia del lavado bronquial pre y post biopsia y cepillado en sospecha de cáncer. *Rev. Colombo. Neumol*; Sept. 1996, 8(3): 127-32
28. Mazzone Meter, Jain Prason, Arroliga C. Alejandro, Matthay A. Richard. Bronchoscopy and leedle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clinics in Chest Medicine*. March 2002. Vol 23, No. 1
29. Wong PC, Lee J, Lam FM, Wong CF, Chau CH, Yew WW. Fibreoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis*. Oct 1999; 54(5): 394-8

30. Pediatría Medica, México, Instituto Nacional de Pediatría, 1ª.Ed. Trillas 1994: 541-547
31. Collins Kim A., Geisinger Kim R., Wagner P.H. The Cytologic Evaluation of lipid laden alveolar macrophages as an indicator of aspiration pneumonia in young children. Arch Pathol Lab Med. March 1995; 119: 229-31
32. Corwin R. William, Irwin Richard S. American Review Respiratory Disease. 1985; 132: 576-81
33. Hillman Bettina C., Pediatrics Respiratory Disease Diagnosis and treatment, W.B. Sanders Company, 1993: 116-121
34. Griffin James J., Meduri G. Humberto. New Approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia Medical clinics of north America. Sept. 1994; 78(5): 1091-1113
35. Word Robert E. The diagnostic Effectiveness of the flexible Bronchoscope in Children. Pediatric Pulmonology. Vol. 1 No. 4 Jul-Aug 1985. 188-192
36. Perez Carlos R, Word Robert E. Update on pediatric flexible bronchoscopy Respiratory Medicine 1. Vol 41(2) Apr 1994 385-397
37. Word Robert E. Spelunking in the Pediatric Airways: Explorations with the flexible fiberoptic Bronchoscope. Symposium on the Pediatric Airway. Pediatric Clinics of North America, Vol 31(4). Aug 1984 785-799
38. Colombo John L. Pulmonary aspiration and lipid-laden macrophages: In search of gold (standars). Pediatric pulmonology. March 1999; 28: 79-82.
39. The Papanicolaou Society Task Force on standards. Guidelines of the papanicolau society of cytopathology for the examination of cytology specimens obtained from the respiratory tract. Modern Pathology, April 1999; col 12(4): 429-431.

40. Pérez Fernández LF, Pena Rodríguez A, Reflujo gastroesofagico en niños, experiencia en 100 casos tratados con funduplicacion de Nissen, Bol Med Hosp. Infant Mex, Abril 1985. Vol. 42, Num 4: 256-264