



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

"FRECUENCIA DE LAS ETAPAS HISTOLÓGICAS DEL DAÑO ALVEOLAR DIFUSO EN ESTUDIOS DE AUTOPSIA DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ABDOMINAL EN EL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ EN EL PERIODO DE ENERO DEL 2016 A MARZO DEL 2020."

TÉSIS:

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. YAMILETH SÁNCHEZ CORONA

ASESOR:

**DR. ELIO GERMÁN RECINOS CARRERA
MÉDICO ADSCRITO A LA DIVISIÓN DE ANATOMÍA PATOLÓGICA**

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO DE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

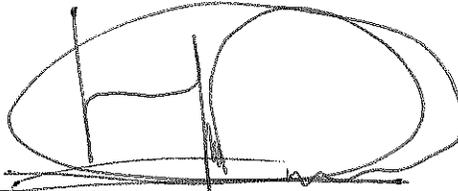
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

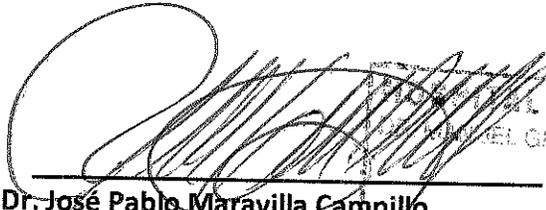
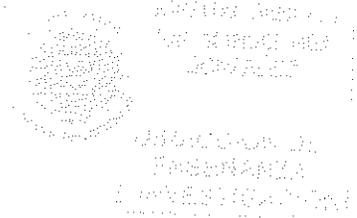
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

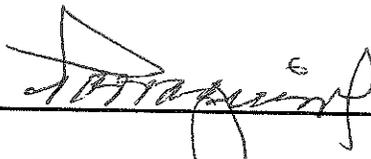
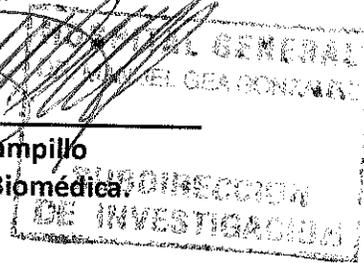
AUTORIZACIONES



Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica.

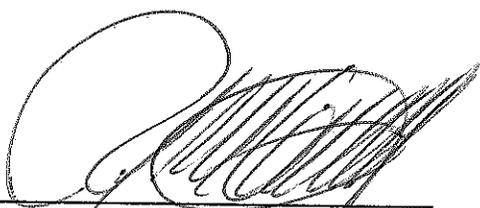


Dra. Sara Parraguirre Martínez
Profesor Titular Y Jefa de la División de Anatomía Patológica.



Asesor de Tesis
Dr. Elio German Recinos Carrera
Médico Adscrito de Anatomía Patológica.

Este trabajo de tesis con número de registro: **_01-83-2021_** presentado por la **_Dra. Yamileth Sánchez Corona_** y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis **_Dr. Elio German Recinos Carrera_** con fecha **_15 de Octubre del 2021_** para su impresión final.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica

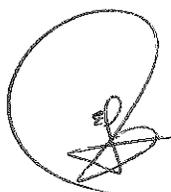


Dr. Elio German Recinos Carrera
Investigador Principal

“FRECUENCIA DE LAS ETAPAS HISTOLÓGICAS DEL DAÑO ALVEOLAR DIFUSO EN ESTUDIOS DE AUTOPSIA DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ABDOMINAL EN EL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ EN EL PERIODO DE ENERO DEL 2016 A MARZO DEL 2020.”

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Anatomía Patológica bajo la dirección de la Dra. Sara Parraguirre Martínez con el apoyo del Dr. Elio German Recinos Carrera y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



Dr. Elio German Recinos Carrera
Investigador Principal



Dra. Yamileth Sánchez Corona
Investigador Asociado Principal

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por bendecirme, guiarme y darme fortaleza en aquellos momentos de dificultad.

Quisiera agradecer a mis padres Ernestina Ángeles Corona Delgado y Marcelo Sánchez Cantero, por los valores que me han inculcado y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida, apoyándome moral y económicamente, junto con mi abuela Ernestina Delgado Ramos y mi tía Bertha Corona Delgado por darme fuerzas y confiar en mí. A mi hermana por estar siempre conmigo.

Por ultimo a todos mis profesores que me apoyaron incondicionalmente en estos años de formación, especialmente a la Dra. Sara Parraguirre y el Dr. German Recinos, que estuvieron conmigo apoyándome incansablemente en éste proyecto para que llegara a su culminación.

Índice

1.- Resumen	1
2.- Introducción	2-5
3.- Métodos y materiales	5
4.- Resultados.....	6
5.- Discusión	7-8
6.- Bibliografía.....	9-10
7.- Figuras y tablas.....	11-13

Resumen

Introducción: El daño alveolar difuso (DAD) es un tipo de enfermedad pulmonar intersticial y es un patrón de lesión pulmonar aguda, se desarrolla como complicación entre el 3 y 10% de los pacientes en quienes se realiza cirugía abdominal electiva y aun más en aquellos que requieren cirugía de emergencia ya que genera cambios a nivel de los músculos respiratorios que disminuyen el volumen residual y por lo tanto la función pulmonar y la mecánica respiratoria. El daño alveolar difuso puede tener 3 fases histológicas las cuales son la exudativa/aguda que se caracteriza por congestión capilar y el edema intersticial e intra-alveolar asociado con la fibrina, la segunda etapa es la proliferativa/tardía que se observa como depósitos de membrana hialina con hiperplasia de neumocitos tipo 2, metaplasia escamosa y tromboémbolos y por último esta la fase fibrotica que expone tabiques alveolares engrosados debido a depósitos de colágeno.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo y transversal. Se seleccionaron todas las autopsias toraco-abdominales con antecedente de cirugía abdominal realizadas en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo de Enero del 2016 a Marzo del 2020 y de estas se eligieron las laminillas que presentaron tejido pulmonar para determinar la presencia de daño alveolar difuso y en su caso la fase histológica para determinar la frecuencia.

Resultados: Se analizaron las laminillas de 21 autopsias y 6 (28.5%) de estas no presentaron cambios de daño alveolar difuso, 15 (71.4%) presentaron daño alveolar difuso (Grafico 1) y de estos la fase proliferativa fue la más frecuente encontrándose en 13 (86.6 %) autopsias, seguido de la fase exudativa con solo 2 (13.3%) casos y sin encontrar hallazgos de una fase fibrótica.

Discusión: Se correlaciona la incidencia mostrada en el Hospital Dr. Manuel Gea González con la reportada en la literatura y se observa que los pacientes en general presentan pocos días de hospitalización por lo que se correlaciona con los días que se exhiben en las diferentes fases del daño alveolar informada, en este estudio sobresale la frecuencia de la fase proliferativa que por sus características más definidas es la más descrita en la bibliografía.

Palabras clave: (DAD; fase exudativa; fase proliferativa; fase fibrotica; membranas hialinas.)

Introducción.

El daño alveolar difuso se desarrolla como complicación entre el 3 y 10% de los pacientes en quienes se realiza cirugía abdominal electiva y aun más en aquellos que requieren cirugía de emergencia. ¹

Esto se puede explicar ya que la cirugía abdominal suscita cambios a nivel de los músculos respiratorios que disminuyen el volumen residual y por lo tanto la función pulmonar y la mecánica respiratoria, lo cual predispone a desarrollar complicaciones pulmonares post operatorias tales como: atelectasis, hipoxemia y neumonía, ya sea por respuesta al trauma o por la misma terapia con oxígeno durante y después de la cirugía, lo que ayuda a la agresión del epitelio alveolar y al crecimiento de bacterias en dichas regiones. ²

El daño alveolar difuso (DAD) es un tipo de enfermedad pulmonar intersticial y es un patrón de lesión pulmonar aguda en el que existe un daño generalizado y severo a la unidad alveolo-capilar. Existen numerosas causas potenciales para el DAD como son el síndrome de distrés respiratorio, infecciosas (neumonías), inhalantes, drogas, diferentes tipos de choque, sepsis, radiación y otros misceláneos como pancreatitis aguda, mola hidatiforme, leucemias, cirugías o terapia con oxígeno suplementario. El daño alveolar difuso puede ser radiológica e histológicamente, focal o difuso y se caracteriza por una secuencia de cambios después de una lesión pulmonar donde se dañe el epitelio que recubre a los alveolos. ³ El patrón radiográfico descrito clásicamente es el de infiltrados pulmonares bilaterales difusos o "blanqueamiento". ⁴

La patogénesis ocurre con una agresión inicial al epitelio alveolar y al endotelio capilar los cuales se propagan mediante citocinas proinflamatorias (con más participación del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina 1β (IL- 1β), IL-8 e IL-18) que dan como resultado tejido alveolar hiperpermeable, además de la liberación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, secundarios a la activación de macrófagos, endotelio y epitelio alveolar en respuesta a éste proceso inflamatorio. La exudación de líquido de edema y los productos de degradación celular van seguidos de intentos de reparación por

parte del pulmón que se manifiestan como hiperplasia de neumocitos de tipo 2 y proliferación fibroblástica.⁴

Thille y colaboradores en una cohorte de 159 autopsias de pacientes con Síndrome de Distress Respiratorio Agudo, encontraron que el tiempo de evolución se podía relacionar con los hallazgos a la histopatología y dentro de los estudios había pacientes con una resolución a parénquima pulmonar normal o bien, progresar a fibrosis. En la primera semana de evolución predominaron los cambios exudativos y raras veces se observó fibrosis. Más allá de la tercera semana hubo cambios proliferativos en todos los pacientes y fibrosis. Los tratamientos con un efecto potencial sobre la inflamación o la fibrosis, o ambas, probablemente deberían centrarse en la primera semana después del inicio de la enfermedad.⁵

Estos cambios se dividen histológicamente en tres fases: una fase temprana o exudativa, una fase de organización y una fase fibrosa. Las cuales pueden ser progresivas o sobreponerse.⁶

La fase temprana, aguda o exudativa, ocurre durante las primeras 12 a 24 horas y prolongarse hasta la primer semana. Los principales hallazgos histológicos son la congestión capilar y el edema intersticial e intra-alveolar asociado con la fibrina. Después de las primeras 24 horas hay formación de membranas hialinas (el sello histológico de la fase aguda), que son extensas de los 3 a 7 días. Estas son estructuras eosinófilas que se forman a lo largo de los conductos y paredes alveolares y están compuestas por detritus celulares, proteínas plasmáticas (albúmina, fibrinógeno e inmunoglobulina) y componente surfactante.^{6,7}

La fase tardía, proliferativa u organizativa, ocurre de 1 a 2 semanas después de la lesión, con formación de tejido de granulación organizado, con proliferación de fibroblastos y miofibroblastos mezclados con células inflamatorias mononucleares dispersas que afectan predominantemente a los tabiques alveolares, pero focalmente puede verse en los espacios alveolares^{7,8}. Las membranas hialinas no son

prominentes. Puede haber hiperplasia de neumocitos tipo 2, metaplasia escamosa y tromboémbolos hasta en un 95% de los pacientes. ⁸

La fase fibrosa se observa después de 3 a 4 semanas, comúnmente asociada a ventilación mecánica, aunque no es dependiente de esta, ya que también traduce un estadio crónico. Los hallazgos histológicos son tabiques alveolares engrosados debido a depósitos de colágeno y pocos fibroblastos, lo que da una apariencia de agrandamiento alveolar. Característicamente, la fibrosis es uniforme y está asociada con áreas de panalización, además de lesiones vasculares como el engrosamiento fibrocelular de la íntima y aumento de la muscularización arterial. ^{8,9}

Las complicaciones pulmonares postoperatorias implican mayor tiempo de estancia hospitalaria e incluso la entrada y permanencia a la unidad de cuidados intensivos, influyendo negativamente en la morbilidad y mortalidad. ⁹ Para la prevención de enfermedades que desarrollaran daño alveolar difuso, es necesario identificar a los pacientes de riesgo teniendo en cuenta la edad, el sexo, la duración del síndrome de distrés respiratorio (de más de tres días), tipo de cirugía, uso de oxigenoterapia ya sea durante o después de la cirugía, los cuales pueden afectar el curso de la enfermedad. ¹⁰

Cuando se presenta un daño alveolar difuso y este continúa su evolución natural se puede correlacionar que, dependiendo de los días de presentación se puedan encontrar algunas fases específicas de la enfermedad en la autopsia. ^{10,11}

Varios autores han informado diferencias entre el daño alveolar originado por enfermedad pulmonar y la originada por enfermedad extrapulmonar, Fernández y colaboradores describieron que la principal causa de daño alveolar difuso, es el uso prolongado de oxigenoterapia y la mayor complicación es la atelectasia, además de que las cirugías abdominales/ pélvicas son las que presentan un mayor desarrollo de complicación pulmonar postquirúrgica. ¹²

Gattinoni y colegas encontraron diferentes mecanismos respiratorios y respuestas a la presión positiva administrada en algunas cirugías (en específico cirugías con alto riesgo quirúrgico) y la respuesta inflamatoria secundaria se correlaciona con diferentes hallazgos histológicos como una fase aguda con aumento de citocinas y quimiocinas, una fase crónica que traduce en la respuesta que efectuó el organismo ante el daño nocivo y por último, una fase fibrosa que ejemplifica esta respuesta y su cicatrización como respuesta regenerativa.¹³

Planteamiento del problema.

¿Cuál es la frecuencia de las etapas histológicas del daño alveolar difuso en estudios de autopsia de pacientes sometidos a cirugía abdominal en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo de Enero del 2016 a Marzo del 2020?

Objetivo general.

Conocer la frecuencia de las etapas histológicas del daño alveolar difuso en estudios de autopsia de pacientes sometidos a cirugía abdominal en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo de Enero del 2016 a Marzo del 2020.

Material y métodos.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo y transversal. Se revisaron las autopsias realizadas en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo de Enero del 2016 a Marzo del 2020. Posteriormente se seleccionaron todas las autopsias toraco-abdominales con antecedente de cirugía abdominal de cualquier tipo y de estas se eligieron las laminillas que presentaron tejido pulmonar para determinar la presencia de daño alveolar difuso y en su caso la fase histológica para determinar la frecuencia.

Resultados.

Se examinaron un total de 181 autopsias que se realizaron en el periodo comprendido de Enero del 2016 a Marzo del 2020, de estas 28 cumplían con el antecedente de cirugías abdominales. Por último, solo 21 autopsias fueron completas (toraco-abdominales), de estas últimas 11 (52.3%) eran hombres y 10 (47.6%) mujeres, los cuales comprendían edades de 34 días hasta 81 años con una media 49.8 años de y una moda de 71 años y estos contaban con días de hospitalización desde 1 a 65 días con un promedio de 12.8 días y una moda de 1 día, se registró además el diagnóstico, procedimiento quirúrgico, oxigenoterapia y comorbilidades como se muestra en la Tabla 1.

Se analizaron las laminillas de 21 autopsias y 6 (28.5%) de estas no presentaron cambios de daño alveolar difuso, 15 (71.4%) presentaron daño alveolar difuso (Grafico 1) y de estos la fase proliferativa fue la más frecuente encontrándose en 13 (86.6 %) autopsias (Figura 1), seguido de la fase exudativa con solo 2 (13.3%) casos (Figura 2) y sin encontrar hallazgos de una fase fibrótica como se muestra en la Tabla 2 y Grafico 2 y por último se observa una mayor frecuencia en mujeres con un total de 10 (66.6%) pacientes afectadas vs 5 (33.3%) hombres como se observa en el Grafico 3.

Discusión.

Se observó que de las 181 autopsias realizadas en el Hospital General Dr. Manuel Gea González durante un periodo de 5 años, 15 presentaron daño alveolar difuso que corresponde al 8.28% de frecuencia y de los cuales el 86.6% correspondía a la fase proliferativa, como resultado de que la mayoría de los pacientes estaban en un periodo agudo de la enfermedad y sus escasos días hospitalizados en la mayoría. Por lo tanto la incidencia que menciona la literatura del 3 y 10% de los pacientes en quienes se realiza cirugía abdominal electiva y aun más elevada en aquellos que requieren una cirugía de emergencia.¹ La literatura menciona los cambios de la fase proliferativa porque es la que mayormente se diagnostica como en nuestro estudio caracterizadas por un aumento de fibroblastos

y la aparición de membranas hialinas, las características histológicas de los pulmones se relacionaron con la duración del síndrome de distress respiratorio agudo.⁵

Esteban A y colaboradores presentan un estudio con 127 pacientes en total, 43 que presentaban clínica de distress respiratorio no tuvieron hallazgos histológicos compatibles, y solo 23 de ellos con presencia de membranas hialinas en los septos alveolares. Además se observó un mayor porcentaje de daño alveolar en mujeres (78) y con problemas quirúrgicos con mayor incidencia en cirugías a nivel digestivo (57 pacientes)¹⁴, presentando una similitud en la incidencia informada en nuestro estudio.

Referencias.

- 1.- Carrillo ER, de los Monteros IE, et al. Ventilación de protección en el transoperatorio. *Rev Mex Anest.* 2015;38(2):91-97.
- 2.- Hall J, Tarala R, Hall J.L, Mander J. A Multivariate Analysis of the Risk of Pulmonary Complications After Laparotomy. *Chest.* 1991; 99:923-27.
- 3.- Castro CY, ARDS and Diffuse Alveolar Damage: A Pathologist's Perspective. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 18:13-19.
- 4.- Kenneth TH, Beth MB, Pulmonary Manifestations of Acute Lung Injury: More Than Just Diffuse Alveolar Damage. *Arch Pathol Lab Med.* 2017; 141(7):916–922.
- 5.- Thille AW, Rodriguez JM, et. al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(5):395–401.
- 6.- Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2000; 21(3):435-66.
- 7.- Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Ballén-Barragán A et al. Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage New Insights on a Complex Relationship. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14(6):844–850.
- 8.- Beskow CO, Drachenberg CB, Bourquin PM et al. Diffuse alveolar damage. Morphologic features in bronchoalveolar lavage fluid. *Acta Cytol.* 2000; 44(4):640-6.

9.- Viale JP, Duperret SP, Branche MO et al. Complications respiratoires postopératoires. EMC Anesthésie-Réanimation. 2008; 34(4):1-20. Pérez-Calatayud AA, Anica-Malagón ED, Navarrete-Pérez JJ et al. Hallazgos histopatológicos en síndrome de dificultad respiratoria aguda. Med Crit. 2017; 31(4):218-223.

10.- Pérez-Calatayud AA, Anica-Malagón ED, Navarrete-Pérez JJ et al. Hallazgos histopatológicos en síndrome de dificultad respiratoria aguda. Med Crit. 2017; 31(4):218-223.

11.- Fernandez-Bustamante A, Frenzl G, Sprung J et al. Postoperative Pulmonary Complications, Early Mortality, and Hospital Stay Following Noncardiothoracic Surgery: A Multicenter Study by the Perioperative Research Network Investigators. JAMA Surg. 2017 Feb 1;152(2):157-166.

12.- De Albuquerque Medeiros R, Faresin S, Jardim J. Postoperative lung complications and mortality in patients with mild-to-moderate COPD undergoing elective general surgery. Arch Bronconeumol. 2001; 37(5):227-34.

13.- Thille, AW, Peñuelas, O, Lorente JA et al. Predictors of diffuse alveolar damage in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective analysis of clinical autopsies. Crit Care. 2017; 21(1):254.

14.- Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F et al. Comparison of Clinical Criteria for the Acute Respiratory Distress Syndrome with Autopsy Findings. Ann Intern Med. 2004; 141(6):440-445.

Figuras y tablas.

Tabla 1. Datos clínicos de autopsias.

Autopsia	Sexo	Edad	Diagnóstico	Clasificación	Días de evolución	Comorbilidades	Tratamiento
A-04-16	Hombre	81	Enfermedad diverticular	Sigmoidectomía+ hemicolectomía	1	DM, Ca prostata	SI
A-22-16	Hombre	37	LMA + Apendicitis	Apendicectomía	1	No	No
A-36-16	Hombre	34 días	Enterocolitis necrotizante	Laparotomía exploratoria	1	No	SI
A-42-16	Mujer	49	Oclusión intestinal por Pb hernia	Laparotomía exploratoria (megacolon tóxico)	2	HTA, Asma	SI
A-47-16	Mujer	40	Absceso gástrico izquierdo	Debridación	5	Asma	SI
A-07-17	Hombre	1 m 22 d	Enfermedad de Hirschprung total	LAPE+ adherenciólisis+ resección de colon	7	No	SI
A-30-17	Mujer	38	Post puerperio inmediato+ Déficit de útero	Cesarea	1	No	SI
A-33-17	Mujer	43	Apendicitis complicada	Laparoscopia + hemicolectomía+ ileostomía	65	DM	SI
A-37-17	Hombre	57	Perforación intestinal por adherencias	LAPE+ Colostomía	4	No	SI
A-39-17	Hombre	43	Colitis pseudomembranosa	PO de colectomía total	13	DM	SI
A-05-18	Mujer	59	Colangitis ascendente y coledocolitiasis	CPRE	3	DM	SI
A-08-18	Mujer	25	Apendicitis perforada+ peritonitis	LAPE+ Apendicectomía+ adherenciólisis	1	No	SI
A-12-18	Hombre	60	Hemoperitoneo+ lesión esplénica	LAPE+ esplenectomía	25	No	SI
A-18-18	Hombre	71	Enfermedad diverticular complicada	PO procedimiento de Hartmann (LAPE)	4	HTA, DM	SI
A-04-19	Hombre	71	Apendicitis complicada	Apendicectomía+ hemicolectomía	13	DM y HTA	SI
A-13-19	Hombre	56	Colangitis supurativa	CPRE+ endoprotesis	3	DM	SI
A-19-19	Mujer	71	Úlcera péptica perforada	Laparotomía exploradora	25	HTA	SI
A-36-19	Mujer	45	Enfermedad pélvica inflamatoria	Laparotomía exploradora	12	Epilepsia	SI
A-02-20	Mujer	55	gangrena de fúrnier	Lavado quirúrgico y debridación	40	DM	NO
A-05-20	Hombre	71	Perforación prepilórica	Reparación de perforación por LAPE	32	No	SI
A-07-20	Mujer	75	Úlcera péptica prepilórica perforada	Cierre primario+ parche de eplipón	12	HTA	SI

Tabla 2.

No. De autopsia	Hallazgos histológicos		
	Daño alveolar difuso	Fase	
		Exudativa	Proliferativa
A-04-16	NO		
A-22-16	SI		X
A-36-16	NO		
A-42-16	SI		X
A-47-16	SI		X
A-07-17	NO		
A-30-17	SI	X	
A-33-17	SI		X
A-37-17	NO		
A-39-17	NO		
A-05-18	SI		X
A-08-18	SI		X
A-12-18	SI		X
A-18-18	SI		X
A-04-19	SI	X	
A-13-19	SI		X
A-19-19	SI		X
A-36-19	SI		X
A-02-20	SI		X
A-05-20	NO		
A-07-20	SI		X

Figura 1. Fotomicrografía que muestra membranas hialinas adheridas a los septos alveolares.

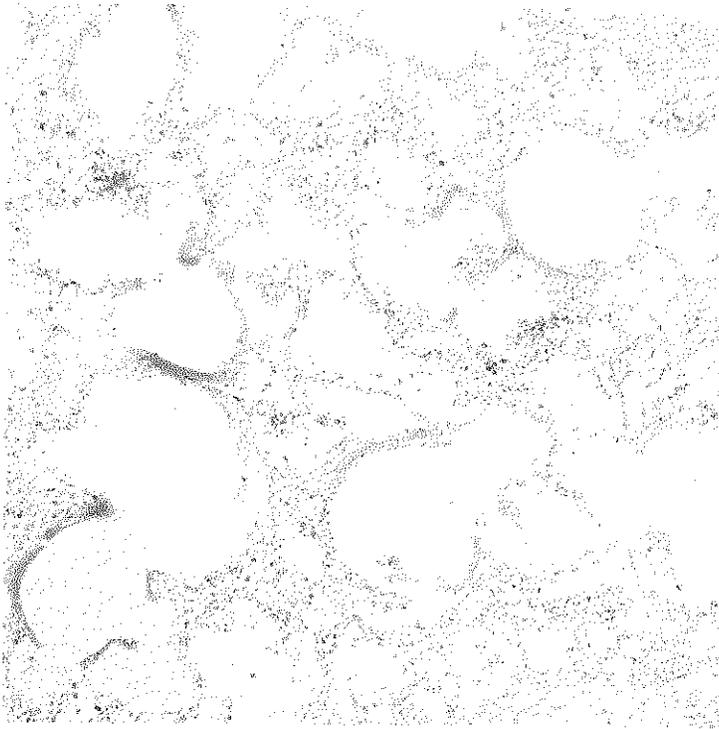


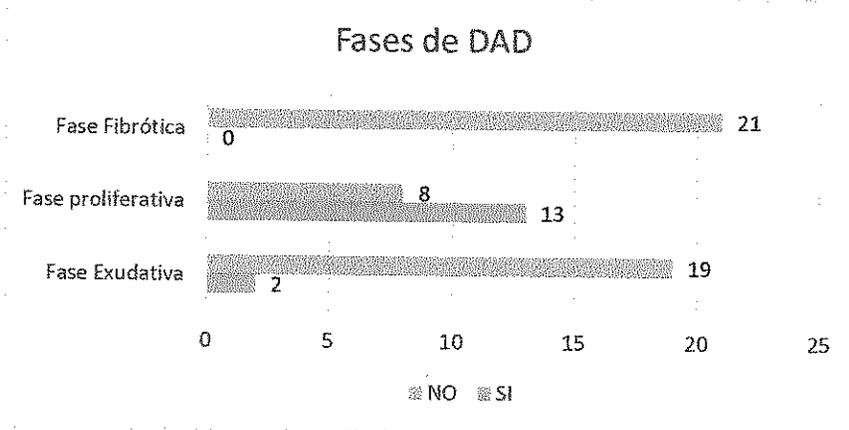
Figura 2. Fotomicrografía que muestra el edema y escasas membranas hialinas adheridas al septo alveolar.



Grafica 1.



Grafica 2.



Grafica 3.

