

ÍNDICE DE LIPÓFAGOS VERSUS GAMAGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE BRONCOASPIRACIÓN

(LIPID LADEN MACROPHAGES INDEX
VS SCINTIGRAPHY IN THE DIAGNOSIS
OF PULMONARY ASPIRATION)

**Soto-Ramos M, Martínez-Tapia ME, Ramos-Martínez
E, Vázquez-Contreras A, Contreras-Nuñez L, Luévano-
González A, Mendoza-Enriquez MA, García-Esparza AR,
Gutiérrez-Paredes AN**



TÍTULO DEL TRABAJO:

**ÍNDICE DE LIPÓFAGOS VERSUS
GAMAGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO
DE BRONCOASPIRACIÓN
(LIPID LADEN MACROPHAGES INDEX
VS SCINTIGRAPHY IN THE DIAGNOSIS
OF PULMONARY ASPIRATION)**

AUTORES:

Soto-Ramos M¹, Martínez-Tapia ME², Ramos-Martínez E³, Vázquez-Contreras A⁴, Contreras-Nuñez L⁵, Luévano-González A⁶, Mendoza-Enriquez MA¹, García-Esparza AR⁷, Gutiérrez-Paredes AN⁸

CORREO ELECTRÓNICO:

msotor@uach.mx

¹ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chihuahua, Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chihuahua.

³ Departamento de Patología Hospital Ángeles, Chihuahua.

⁴ Departamento de Patología, Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

⁵ Departamento de Anestesiología, Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

⁶ Laboratorio de Patología, Chihuahua.

⁷ Departamento de Medicina Nuclear, Hospital Ángeles, Chihuahua.

⁸ Hospital General de Zona HGRZ No.1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Chihuahua, Chih.

Resumen.

Antecedentes. La neumopatía por aspiración es una causa frecuente de atención en neumología pediátrica. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y apoyado por imágenes radiológicas en la placa de tórax. Se han utilizado auxiliares diagnósticos como el estudio con bario del tubo digestivo superior y la gamagrafía con Tecnecio 99 para búsqueda de aspiración, con sensibilidades de 40-50%^{2,3,4,6}. El índice de lipófagos en lavado bronquial ha sido reportado con alta sensibilidad y especificidad por diversos autores^{4,5,12}, con resultados variables. Se recomienda realizar estudios con valores de corte para el índice de lipófagos. Material y métodos. Se estudiaron 89 lactantes con neumopatía por aspiración. Se realizó gamagrafía con Tecnecio 99 para RGE y búsqueda de aspiración y lavado bronquial por broncoscopia para estudio de índice de lipófagos. Se analizó el lavado bronquial en un grupo control de pacientes que fueron llevados a cirugía de manera electiva, sin síntomas respiratorios recurrentes ni reflujo gastroesofágico. Estudio observacional, analítico, comparativo, transversal, retro prospectivo. Resultados. Edad de 1-36 meses (media 13.29, mediana 12, moda 12 y DE 9.529 meses), M: 62.2%, F 37.1%. Se calculó punto de corte de índice de lipófagos en 43, con rango de 8-214, media de 80, mediana de 81, desviación estándar de ± 37.32 . Se calculó la sensibilidad del índice de lipófagos en 86.5% y la especificidad en 53%, Valor Predictivo Positivo 89.5 % y Valor Predictivo Negativo en 45.5%. Se calculó una amplia variación interobservador (Kappa 0.34). La gamagrafía con Tecnecio 99 tuvo sensibilidad de 44.4% para detectar aspiración. Conclusiones. El diagnóstico de la neumopatía por aspiración es clínico. El índice de lipófagos es una prueba de alta sensibilidad y baja especificidad. El punto de corte calculado es inferior al reportado por otros investigadores. Hay amplia variación interobservador. La sensibilidad de la gamagrafía fue de 44.4%.

Abstract.

Background. Aspiration lung disease is a frequent cause of attention in pediatric pulmonology. The diagnosis is fundamentally clinical and supported by radiological images on the chest x rays. Diagnostic tests have been used, such as the barium study of the upper gastrointestinal tract and the Tc 99 scan for aspiration, with sensitivities of 40-50%^{2,3,4,6}. The index of lipid laden macropaghes (ILLM) in bronchial lavage has been reported with high sensitivity and specificity by several authors^{4,5,12}, with variable results. It is recommended to carry out studies with cut-off values for the ILLM. *Material and methods.* We studied 89 infants with aspiration lung disease. We performed gammagraphy with Tc 99 for RGE and search for aspiration and bronchial lavage by bronchoscopy for ILLM study. *Observational, analytical, comparative, cross-sectional, retro-prospective study.* *Results.* Age of 1-36 months (mean 13.29, median 12, mode 12 and DE 9.529 months), M: 62.2%, F 37.1%. The ILLM cut-off point was calculated in 43, with range of 8-214, mean of 80, median of 81, standard deviation of ± 37.32 . Sensitivity of ILLM was calculated in 86.5%. We calculated a wide interobserver variability (Kappa 0.34). Technesium 99 gammagraphy had a sensitivity of 44.4% to detect aspiration. *Conclusions.* The diagnosis of aspiration lung disease is clinical. The ILLM is a test of high sensitivity and specificity. The calculated cut-off point is lower than that reported by other researchers. There is a wide interobserver variability. The sensitivity of the gammagraphy was 44.4%.



Keywords:

**Lipid Laden
Macrophages Index,
Gammagraphy for
bronchial aspiration,
Aspiration Syndrome.**

Palabras clave:

**Indice de Lipófagos,
Gamagrafia para
broncoaspiración,
Neumopatía por
aspiración.**

Contenido

- | | |
|-----------------------------------|---|
| 1. Introducción | |
| 2. Material y métodos | |
| 3. Población de estudio | Variables que describen la población de estudio |
| Descripción de la población | |
| Criterios de la selección | |
| 4. Definición de variables | 4. Tamaño de la muestra y muestreo |
| Variables dependientes | 5. Técnicas y procedimientos |
| Variables independientes | 6. Instrumentos |
| | Reclutamiento |
| | Recolección de la información |

ÍNDICE DE LIPÓFAGOS VERSUS GAMAGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE BRONCOASPIRACIÓN

(Lipid Laden Macrophages Index vs Scintigraphy
in the diagnosis of pulmonary aspiration)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad bronquial obstructiva recurrente es la primera causa de consulta y de internamiento en el hospital infantil de especialidades de Chihuahua, así mismo, dentro de este grupo de pacientes, la neumopatía por aspiración es la causa más frecuente de enfermedad bronquial recurrente, tanto en lactantes con reflujo gastroesofágico patológico como en aquellos con alteración en la mecánica de la deglución¹. Sin embargo, el diagnóstico de la neumopatía por aspiración es un reto, ya que a pesar de que el estándar de oro es la evaluación clínica ante la documentación de síntomas y signos respiratorios con obstrucción bronquial y/o neumonía recurrente, asociados a factores de riesgo o datos clínicos de alteración en la mecánica de la deglución y/o reflujo gastroesofágico, asociado a hallazgos en la placa de tórax que son sugestivos de broncoaspiración, existe por otro lado una baja sensibilidad de otros estudios de imagen (serie esófago gastro duodenal con bario y gamagrafía con Tecnecio 99), los cuales son considerados como de primera línea ya que son relativamente fáciles de hacer y además son no invasivos. Por otro lado, se han realizado estudios de investigación que han reportado la utilidad alta (alta sensibili-

dad y especificidad) del análisis del lavado bronquial para calcular el índice de lipófagos como indicadores de broncoaspiración^{2,3,4,5,6}. Se concluye en diferentes reportes que es conveniente realizar un estudio de punto de corte para determinar el índice de lipófagos en cada centro hospitalario y de esta manera tener un punto de referencia que confirme el diagnóstico para llegar a conclusiones que permitan establecer estrategias de tratamiento para los casos de lactantes con neumopatía crónica obstructiva recurrente por aspiración. El objetivo de este estudio es comparar la sensibilidad y especificidad del índice de lipófagos en el lavado bronquial con la gamagrafía para reflujo con Tecnecio 99 y rastreos pulmonares tardíos para el diagnóstico de broncoaspiración, así mismo, establecer un punto de corte para el índice de lipófagos en los casos vistos en el Hospital Infantil de Especialidad de Chihuahua.

MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo de investigación fue observacional analítico (de pruebas diagnósticas), *comparativo, transversal, retro-prospectivo*^{7,8}. Se realizó una sola medición de las pruebas diagnósticas (análisis del índice de lipófagos en lavado bronquial y gamagrafía para reflujo gastroesofágico con Tecnecio 99 y rastreos pulmonares a las 6 y 24h después de la toma del radio trazador). La recolección de los datos de los grupos de estudio (casos y controles) se hizo revisando los expedientes de los casos que fueron atendidos en el año previo, así como se recolectó la información de los casos nuevos y los casos del grupo control que llegaron durante el periodo de recolección de la información.

Los datos fueron capturados en format Excel y la información se analizó en el programa EPI INFO version 3.5.1. Se utilizó la estadística descriptiva, medidas de resumen y dispersión para los datos cuantitativos y posteriormente se utilizó el programa EPIDAT para calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y predictivo negativo.

Criterios de inclusión. Se incluyeron lactantes de 1-36 meses de edad con diagnóstico clínico de neumopatía por aspiración, ya sea secundaria a reflujo gastroesofágico patológico o alteración en la mecánica de la deglución ocasionada por enfermedades neuromusculares.

Criterios de exclusión. Se excluyeron a los lactantes con los siguientes diagnósticos: neumonía aguda severa, fibrosis quística, insuficiencia respiratoria y lactantes con ventilación mecánica.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Descripción de la población

Lactantes que acudieron a recibir atención al Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, por todas las causas, ya sea en consulta externa como en hospitalización. Desde Enero de 2016 a Septiembre de 2017.

Criterios de la selección

Lactantes de 1-36 meses de edad, que acudieron al Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en quienes se solicitó atención por el servicio de Neumología y Cirugía de Tórax, ya sea en consulta externa o en atención intrahospitalaria durante el periodo de Enero de 2016 a Septiembre

de 2017. En el año 2014-2015, se atendieron un número de 3500 lactantes en consulta externa y 250 en hospitalización por el servicio de Neumología y Cirugía de Tórax¹.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables Dependientes

- Índice de lipófagos en lavado bronquial
- Gamagrafía con Tecnecio 99m S.C. para reflujo gastroesofágico con rastreos pulmonares a las 6 y 24 horas para detectar broncoaspiración

Variables independientes

- Lactantes con Neumopatía crónica con diagnóstico clínico de broncoaspiración recurrente. Se definió la presencia de neumopatía crónica en aquellos pacientes que presentan síntomas y signos respiratorios de evolución continua por 3 o más meses o bien 6 o más recidivas en 1 año, manifestados por cualquiera de los síntomas como son tos seca o húmeda, estridor, sibilancias, respiración estertorosa, cianosis, taquipnea, dificultad respiratorias⁹, sin embargo, para este estudio de investigación, en el que se incluyeron lactantes a partir de 1 mes de edad, se definió como neumopatía crónica cuando los síntomas fueron continuos por 3 o más semanas, o bien 3 o más recidivas en los últimos 3 meses. Así mismo, se definió la asociación con reflujo gastroesofágico cuando se documentaron en la historia clínica la presencia de síntomas y/o signos de esofagitis/reflujo gastroesofágico, como son las regurgitaciones, rumiaciones, chupeteo, salivación aumentada, avidez por comer frecuentemente, hipo frecuente, sueño intranquilo y

fraccionado, posición de arqueamiento del tronco⁹. Los casos con sospecha de broncoaspiración fueron además aquellos pacientes en que se observó en la placa de tórax imágenes de engrosamiento bronquial y peribronquial, además de ocupación alveolar con predominio en los segmentos posteriores de los lóbulos superiores, en lóbulo medio y/o los segmentos superiores de los lóbulos inferiores⁹.

VARIABLES QUE DESCRIBEN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Lactantes con enfermedades neuromusculares con alteración en la mecánica de la deglución y sospecha de broncoaspiración recurrente
- Lactantes con reflujo gastroesofágico patológico y síntomas respiratorios crónicos con sospecha de broncoaspiración recurrente.

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO

Se tomó como marco de referencia el estudio de evaluación de punto de corte del índice de lipófagos publicado por Furuya y cols⁸ y se consideraron los valores reportados con una sensibilidad de 98.7% y especificidad del 78%, así como la prevalencia de neumopatía por aspiración del 40% en niños hospitalizados y evaluados por el departamento de Neumología y Cirugía de Tórax en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, se calculó un tamaño de muestra de 110 pacientes, utilizando el programa Epidat con una confiabilidad del 95% y una precisión del 10%.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Los pacientes que reunieron los criterios de inclusión, sin que tuvieran criterios de exclusión, fueron evaluados por gammagrafía con Tecnecio 99m

S.C., para estudio de reflujo gastroesofágico, con medición del porcentaje de vaciamiento gástrico a los 60 minutos y rastreos pulmonares a las 6 y 24 horas después de la toma del Tecnecio, para cuantificar la presencia del radiotrazador en los pulmones. En los casos en los que se demostró la presencia del radiotrazador en los pulmones en los rastreos a las 6 o 24 horas, se consideraron como positivos para el diagnóstico de broncoaspiración de contenido gástrico.

Se realizó broncoscopia en todos los pacientes con diagnóstico clínico de neumopatía por aspiración (con gamagrafía positiva y negativa para broncoaspiración). La broncoscopia se hizo con Fibrobroncoscopio flexible Pentax FB-8V de 2.9 mm de diametro externo En la broncoscopia se analizaron las características de la mucosa respiratoria para evaluar los grados de inflamación (leve, moderada o severa), así mismo se realizó un lavado bronquial con 5 ml de solución salina al 0.9% y recolección del aspirado bronquial con trampa de Miller y sonda de 8 Fr. Se le adicionó a la muestra recolectada 1 ml de alcohol al 96% y se envió al laboratorio de patología para estudio citológico mediante la tinción del frotis en laminilla con técnica de Papanicolaou, en el que se contarán 100 macrófagos y fueron clasificados de acuerdo al contenido de vacuolas lipidicas en el citoplasma, dando un valor de 0-4 a 100, para sumar el resultado de los valores de cada uno de ellos y de esta manera se obtuvo el índice de Lipófagos, de acuerdo con la metodología informada por otros investigadores ^{4,7,8,9,10}.

Se analizó un grupo control sin enfermedad respiratoria y sin reflujo gastroesofágico. Los pacientes del grupo control fueron lactantes del mismo grupo de edad, que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos como apendicetomía, hernioplastia, circuncisión, en quienes era ne-

cesario realizar intubación orotraqueal. Se realizó un lavado bronquial con 5 ml de solución salina al 0.9% y aspiración con sonda calibre 8 FR y recolección del aspirado con trampa de Miller. La muestra de lavado bronquial fue analizada por el laboratorio de patología para cuantificar y medir el índice de lipofagos.

El estudio de las muestras de lavado bronquial se realizó por tres patólogos en laboratorios diferentes.

INSTRUMENTOS

Reclutamiento

Los pacientes del grupo de estudio fueron reclutados de la consulta de neumología pediátrica del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, así como los que fueron ingresados a la sala de lactantes para estudio por neumopatía obstructiva recurrente y neumopatía por aspiración de reflujo gastroesofágico, así como lactantes con alteración en la mecánica de la deglución y neumopatía por aspiración (por enfermedades neuromusculares o parálisis cerebral infantil).

El grupo control fue reclutado de los pacientes que acudieron a cirugía ambulatoria para realizar circuncisión o hernioplastía, así como en los que fueron operados de urgencia por apendicitis. Se obtuvo la firma del consentimiento informado por los padres o tutores de los lactantes del grupo de estudio y del grupo control.

El proyecto de investigación fue previamente evaluado y autorizado por el comité de ética en investigación de la Facultad de Medicina de

la Universidad Autónoma de Chihuahua y del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

Recolección de la información.

Se aplicó un cuestionario para documentar la presencia (o ausencia en el caso de grupo control) de síntomas y signos respiratorios que constituyen la neumopatía crónica obstructiva persistente o recurrente⁹, así como de reflujo gastroesofágico y/o esofagitis⁹ (Anexos 1 y 2: Cuestionarios 1 y 2). Se realizó la gamagrafía para reflujo gastroesofágico con Tecnecio 99m S.C., con medición del porcentaje de vaciamiento gástrico y rastreos pulmonares a las 6 y 24 horas después de la deglución del radiotrazador, en el gabinete de medicina nuclear del hospital Ángeles de Chihuahua. Se administró por vía oral una solución que contenía Tecnecio 99 metastable que marca partículas de sulfuro de coloide (Tc 99m S.C.) en una actividad entre 3 a 5 miliCuries en el volumen y fórmula láctea que acostumbre a tomar el bebé y se realizó la evaluación dinámica de la deglución, el tránsito esofágico, el llenado de la cavidad gástrica, así como un monitoreo dinámico continuo por 16 minutos, tiempo durante el cual se adquieren 100 imágenes con una duración de 10 segundos cada una, para detectar y cuantificar el número de episodios de reflujo gastroesofágico, así como el nivel del reflujo gastroesofágico (tercio distal, tercio medio, tercio proximal o a cavidad oral). Se delimitó un área de interés en estómago para conteo de radiactividad en forma inmediata y a los 60 minutos postprandiales (medido por “cuentas radiactivas” en forma numérica en un rango variable dependiendo de la actividad radiactiva del trazador en la cámara gástrica), para hacer un cálculo del porcentaje de vaciamiento gástrico al hacer una regla de tres, considerando como 100% el conteo de radiactividad obtenido al momento que se llena la cavidad gástrica en forma inmediata. Se

consideró como normal que el vaciamiento gástrico fuera mayor al 50% a los 60 minutos del post prandio. Posteriormente, se hizo un rastreo del radiotrazador en la proyección de los pulmones, haciendo comparación del conteo de radiactividad (medido por cuentas radiactivas) en el abdomen, en el fondo (fuera del cuerpo del paciente) y en el tórax. Se consideró positivo para la presencia del radiotrazador en los bronquios cuando el conteo del radiotrazador fue al menos 5 veces mayor que el conteo del fondo (de fuera del cuerpo del paciente). La gamma cámara se colocó a una distancia de 20 cm por arriba del tronco del paciente con el objetivo de evitar contaminación del detector, además de evitar variaciones en el conteo de radiactividad que normalmente se puede observar a distancias diferentes entre el cuerpo del paciente y la gamma cámara.

El estudio del lavado bronquial para análisis del índice de lipófagos se realizó obteniendo la muestra por broncoscopía en el grupo de pacientes con diagnóstico clínico de neumopatía por aspiración. La broncoscopía fue realizada en la sala de endoscopía del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua. El procedimiento se realizó bajo anestesia general, con ventilación por mascarilla facial y ventilación por medio de mascarilla facial durante el procedimiento. La anestesia fue realizada por el médico anesthesiólogo en turno, con técnica de anestesia general balanceada, con sedación con Fentanyl a dosis de 3-5 ug/kg, Propofol a dosis de 2-5 mg/kg en bolo y en infusión de 1.5 a 4.5 mg/kg/h, así como inhalación de Isoflurano (Sevorane) 1.5-2.7 Vol%. El equipo de broncoscopía que se utilizó fue un Fibrobronoscopio flexible Pentax FB-8V de 2.9 mm de diametro externo. Se hizo un lavado bronquial con 5 ml de solución salina de NaCl al 0.9%, previamente calentada para que tuviera una temperatura de 38

GC. Se hizo una aspiración por medio del canal de trabajo del broncoscopio flexible, selectivamente de los bronquios de los lóbulos superiores y el lóbulo medio.

La muestra de lavado bronquial de los pacientes del grupo control fue obtenida través de la cánula traqueal que se utilizó para el procedimiento anestésico para la cirugía que será efectuada (electiva o de urgencia). Se realizó un lavado bronquial a través de la cánula traqueal, con 5 ml de solución salina de NaCl 0.9%, previamente calentada para mantener a una temperatura de 38 GC. Se realizó una aspiración con sonda de calibre 8 Fr a través de la cánula traqueal y conectada a trampa de Miller.

La muestra de lavado bronquial obtenida se mantuvo en el frasco de plástico de la trampa de Miller y se le adicionó 1 ml de alcohol al 96% (etanol) y se guardó en refrigerador a 4 GC para su posterior envío al laboratorio de patología dentro de las siguientes 24 horas. El lavado bronquial fue procesado en el laboratorio de patología de la siguiente manera.

- Se centrifugó a 5000 rpm durante 3 minutosSe obtuvo el sedimento y se realizó un frotis en laminilla el cual fue teñido con la técnica de Papanicolaou¹²
- Se hizo un conteo de 100 macrófagos
- Cada uno de los macrófagos fue clasificado de acuerdo al contenido de vacuolas de lípidos en el citoplasma. Con los siguientes valores: Se consideró como cero cuando no se observó ninguna vacuola lipídica y 4 cuando las vacuolas abarcaron todo el citoplasma, mientras que los valores intermedios correspondieron a la presencia de vacuolas con

lípidos en 1/4 del citoplasma -valor de 1-, en 2/4 del citoplasma -valor de 2- y en 3/4 partes de citoplasma - valor de 3-, de acuerdo con el método de cuantificación informado por otros investigadores^{12,13,15-23}.

- Las laminillas teñidas para estudio citológico del lavado bronquial fueron evaluadas por tres patólogos en laboratorios diferentes.

Consideraciones éticas. El estudio fue evaluado por el comité de ética e investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua, con el número de registro CI-008-17 y del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua. Siguiendo las recomendaciones de la declaración de Helsinki para la investigación médica en seres humanos. Se obtuvieron consentimientos informados firmados por los padres o tutores de los pacientes del grupo de estudio y del grupo control.

VI. Resultados

Se evaluaron 89 lactantes con neumopatía por aspiración (definida por datos clínicos respiratorios relacionados a reflujo gastroesofágico) con un rango de edad de 1-36 meses (media 13.29, mediana 12, moda 12 y DE 9.529 meses) (Tabla 1). La distribución por género fue de 56 del sexo masculino (62.29%) y 33 (37.1%) del sexo femenino (Gráfica 1). Los resultados del análisis del lavado bronquial en el grupo de pacientes con cuadro clínico de neumopatía por aspiración, para evaluación del índice de lipófagos fueron con un rango de 8-214, con una media de 80, mediana de 81, desviación estándar de ± 37.32 . El valor del índice de lipófagos en el cuartil 25 fue de 58.5 y en el cuartil 75 fue de 94. De acuerdo con los valores dentro de la desviaciones estándar se observó que para los resultados superiores a una desviación estándar menos (valor de 43) se encontró al 86.5% de los

casos, mientras que aquellos con resultados menores a una desviación estándar superior (valor de 118) fueron el 88.8% de los casos. Los resultados del índice de lipófagos en cuartil 25% fue de 58 , observando que el 77.5% de los casos tuvieron valores superiores a éste, mientras que el resultado del índice de lipófagos en el cuartil 75% fue de 94, observando que el **768.5%** de los casos tuvieron valores inferiores (Gráfica 2, Tabla 2).

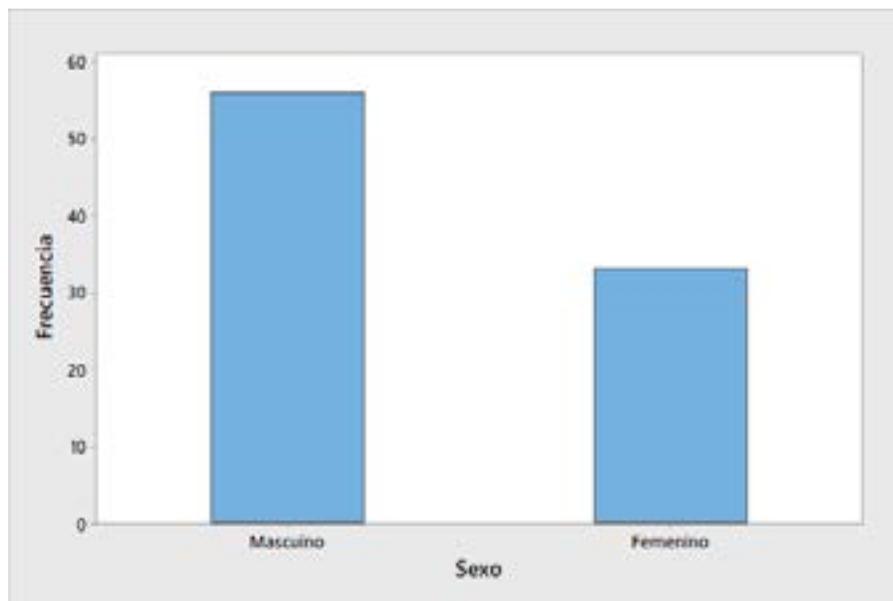
Se realizó gamagrafía con Tecnecio 99 para reflujo gastroesofágico con rastreos pulmonares a las 6 y 24 horas en 72 pacientes con neumopatía por aspiración definida por datos clínicos asociados a reflujo gastroesofágico, observando que en 32 de los mismos el resultado fue positivo para la demostración de broncoaspiración (44.4%) (Tabla 3)

Tabla 1. Distribución de pacientes de acuerdo con la edad

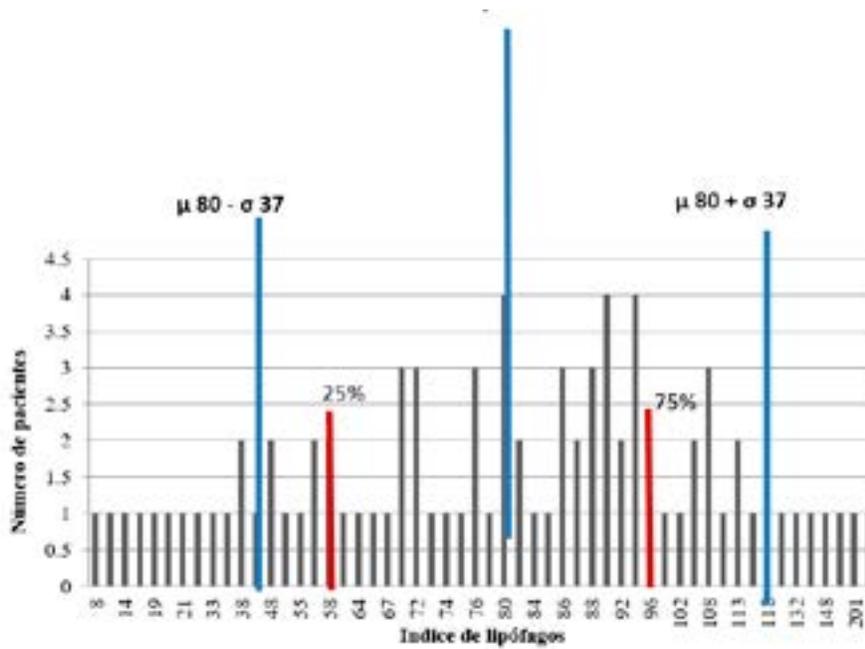
Edad en meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
1	4	4.49%	4.49%
2	2	2.25%	6.74%
3	2	2.25%	8.99%
4	3	3.37%	12.36%
5	6	6.74%	19.10%
6	4	4.49%	23.60%
7	2	2.25%	25.84%
8	7	7.87%	33.71%
9	6	6.74%	40.45%

10	2	2.25%	42.70%
11	3	3.37%	46.07%
12	26	29.21%	75.28%
18	1	1.12%	76.40%
20	1	1.12%	77.53%
24	12	13.48%	91.01%
36	8	8.99%	100.00%
Total	89	100.00%	100.00%
Media y DE		Media 13 ±9.5	

Gráfica 1. Distribución de los pacientes por sexo.



Gráfica 2. Resultados del análisis del índice de lipófagos



Media: 80.5119, DE: 37.32, Mínimo: 8.0, Cuartil 25% 58.5, Mediana 81.0, Cuartil 75% 94.0, Máximo 214

Tabla 2. Frecuencias de los valores de índice de lipofagos, distribuidas en medias, desviaciones estándar y cuartiles

$\mu = 80$	Frecuencia	Porcentaje
≥ 80	50	56.2
< 80	39	43.8
	89	100%

$\mu + \sigma$	Frecuencia	Porcentaje
≥ 118	10	11.2
< 118	79	88.8
	89	100%

$\mu - \sigma$	Frecuencia	Porcentaje
≥ 43	77	86.5
< 43	12	13.5
	89	100%

Cuartil 25%	Frecuencia	Porcentaje
≥ 58	69	77.5
< 58	20	22.5
	89	100%

Cuartil 75%	Frecuencia	Porcentaje
≥ 94	28	31.5
< 94	61	68.5
	89	100%

Tabla 3. Distribución de pacientes de acuerdo con el gamagrama por aspiración (en 72 pacientes con cuadro clínico)

Gamagrama para bronco aspiración	n	%
Con broncoaspiración	32/72	
44.4% (35.9%)		
Sin broncoaspiración	40/72	
55.6%		
(44.9%)		
No se realizó	17	19.2%
Total	89	100%

Al comparar los promedios del índice de lipófagos con los resultados del Gamagrama para aspiración, el promedio de lipófagos en el grupo de pacientes con broncoaspiración fue de 81.5 ± 40.0 , el promedio de lipófagos de los pacientes sin broncoaspiración fue de 113.4 ± 76.1 . Sin existir diferencia entre ambos grupos t Value -1.20 $p=0.24$. (Tabla 4).

Tabla 4. Relación de promedio de lipófagos y resultados del Gamagrama para bronco aspiración

PROMEDIO LIPOFÁGOS	Gamagrama aspiración	
	Con Broscoaspiración	Sin Broscoaspiración
4	1	0
18	0	1
22	1	0
39	0	0
48	0	0
56	0	1
60	0	1
62	0	0
63	0	0
74	1	0
78	1	1
80	1	0
84	1	0
90	1	0
100	0	0
101	2	0
103	0	1
108	0	0
114	1	1
116	0	0
122	0	1
149	1	0
227	0	1
243	0	1
TOTAL	11	9
MEDIA Y DE	81.5±40.0	113.4±76.1
Prueba de Hipótesis y p	t Value - 1.20 p=0.24	

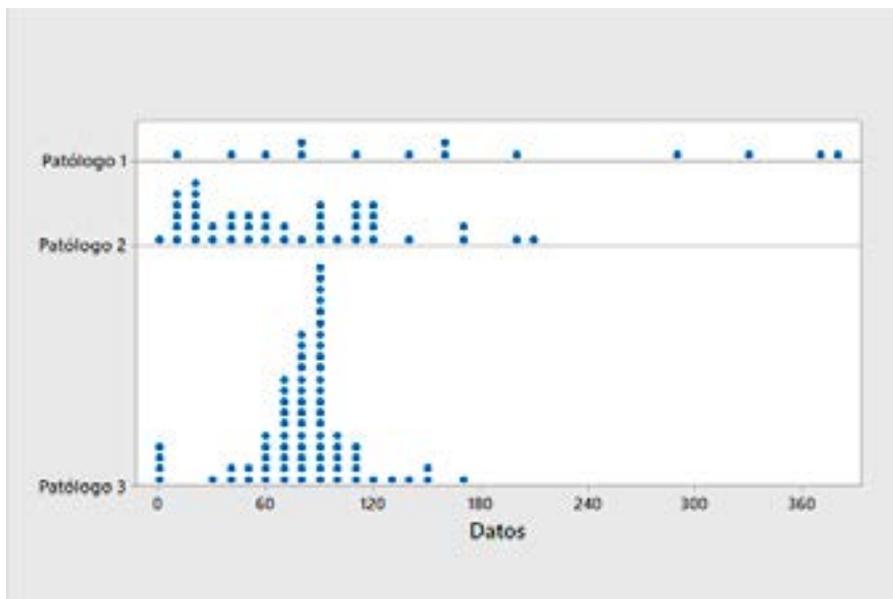
Con el objetivo de analizar la concordancia interobservador en el estudio del índice de lipófagos en el lavado bronquial, se tomaron 28 muestras de las 89, para distribuir las entre tres patólogos. Además de las muestras que estudiaron originalmente. En la Tabla 5 se concentran los resultados de los índices de lipófagos reportados, encontrando una diferencia significativa entre los 3. Se calculó el índice Kappa en 0.34.

Tabla 5. Concordancia de las lecturas de lipófagos por patólogo

Folio	Patólogo 1	Patólogo 2	Patólogo 3
2	157	64	0
3		101	100
14	78	20	82
17		38	58
18		8	0
23	64	52	0
24		116	90
27		85	70
28		9	34
29		113	88
31		68	92
40	79	88	102
49	328	14	0
55		143	84
63	375	201	104
64	40	168	92
68	14	3	38
69		121	94
70		56	68
72	369	214	146

73	196	5	148
75	157	78	132
76	142	29	80
79		23	88
80	286	44	118
81		69	86
82		94	106
83	112	10	68
Media y DE	171±122	72±58	77±41

Gráfica 3. Distribución de muestras estudiadas por patólogo y lipófgagos



VII. Discusión.

La neumopatía por aspiración es una causa frecuente de atención en neumología pediátrica, tanto en consulta externa como en pacientes con internamientos frecuentes por neumonía o por neumopatía obstructiva, especialmente en lactantes menores e 36 meses de edad^{2,3,4,5}. La media de la edad que se encontró en 13.29 meses, con una mediana de 12, consideramos que es explicable porque el reflujo gastroesofágico patológico se observa predominantemente en los lactantes de 6-12 meses, a diferencia del reflujo fisiológico que es en menores de 6 meses, de tal manera que la mayoría de los pacientes que se ingresaron en el estudio presentaban complicaciones respiratorias del reflujo gastroesofágico, lo cual tiene mayor frecuencia en mayores de 6 meses de edad⁶. En el presente estudio se encontró una predominancia de neumopatía por aspiración en el sexo masculino (62.2%), de la misma manera que informa Furuya y cols⁴. En relación con los resultados del análisis el índice de lipófagos se observa que existe un rango amplio en los pacientes con neumopatía por aspiración (8-214), siendo la media en 80, mostrándose que la mayoría de los casos están distribuidos entre el percentil 25 y el 75, así como dentro de las desviaciones estándar (80 ± 32), resultados que son inferiores al valor del punto de corte reportado en el estudio de Furuya y cols (>165)⁵. Estos resultados son consistentes con la recomendación de buscar un punto de corte en las diferentes instituciones que realizan estudios de índice de lipófagos en el abordaje de los casos con neumopatía por aspiración⁵. En nuestro estudio, de acuerdo con la media del índice de lipófagos (80), el porcentaje de pacientes con valores superiores a la media (56.2%), así como el porcentaje de los que tuvieron valores superiores a una desvia-

ción estándar debajo de la media (≥ 43 , 86.5%), decidimos dejar como punto de corte el valor de 43 (que es una desviación estándar por debajo de la media). De tal manera que se calculó la sensibilidad de esta prueba en 86.5%, lo cual resultó de la razón de casos positivos entre el número del total de casos analizados (77/89). Está pendiente el cálculo de la especificidad una vez que se complete el estudio de lavado bronquial en el grupo control (niños sanos pulmonares y sin reflujo gastroesofágico). Por otro lado, se observó una importante falta de concordancia interobservador cuando se estudiaron 28 laminillas por 3 patólogos diferentes (índice de Kappa de 0.34), de lo que plantea la necesidad de estandarizar la técnica del conteo del índice de lipófagos en un estudio posterior. El estudio de gamagrafía con Tecnecio-99 se demostró positivo en 32 de los 72 casos con diagnóstico clínico de neumopatía por aspiración en quienes se realizó el estudio, de lo que se concluye que la sensibilidad de la prueba es del 44.4%, lo que coincide con los reportes de la literatura en los que se informa de la sensibilidad de este estudio entre el 40-50%^{5,6}. La sensibilidad baja de la gamagrafía para reflujo gastroesofágico se explica por el hecho de que estos pacientes con cuadro clínico de neumopatía crónica relacionada a aspiración por reflujo gastroesofágico, presentan los episodios de aspiración de manera errática y variable y evidentemente para que la prueba sea positiva se debe de presentar durante el estudio un episodio de aspiración. Por otro lado, la especificidad de la gamagrafía es del 100% ya que cuando se demuestra la presencia del radiotrazador en los pulmones de manera tardía, no hay duda de que se presentó la broncoaspiración. Sin embargo, por razones éticas no se realizó estudio de gamagrafía con Tecnecio 99 para reflujo y aspiración en un grupo control que sería de niños sanos para calcular la especificidad de la prueba.

Por otro lado, se hizo una comparación en los promedios del índice de lipófagos en los casos con gamagrafía positiva para aspiración y los casos que fueron negativos para aspiración, observando un promedio de 81.4 ± 40 y 113.4 ± 76.1 , respectivamente (t student, $p < 0.024$), resultados que no son significativos y se explica por el hecho de que tanto los estudios de gamagrafía con Tecnecio 99 y de toma de muestra de lavado bronquial para análisis de índice de lipófagos no fueron realizados de manera simultánea (observándose una diferencia de 1-2 semanas entre la realización de uno y otro estudio), además de que ambos estudios tienen sensibilidades diferentes, lo que explica la falta de concordancia en los mismos.

VIII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

El diagnóstico de neumopatía por aspiración es clínico, siendo el estándar de oro el análisis cuidadoso de la historia clínica en búsqueda de factores de riesgo para la neumopatía por aspiración, tanto en la mecánica de la deglución como por síntomas y signos característicos de reflujo gastroesofágico, aunado a la presencia de imágenes radiológicas sugestivas en la placa de tórax. En este estudio se demostró un índice de lipófagos en lavado bronquial con un punto de corte de 43, siendo menor al reportado por otros investigadores (como Furuya y cols que reportan un punto de corte > 165)⁵. Se calculó una sensibilidad de 86.5% (resultados similares a los reportados por Furuya y cols –Sensibilidad 98.6% y especificidad 78.0%). En este estudio está pendiente el cálculo de la especificidad del índice de lipófagos una vez que se complete el análisis de las muestras del grupo control. Observamos una falta de concordancia interobservador en el análisis del índice de lipófagos por 3 patólogos diferentes, por lo que

es necesario una estandarización en la técnica del conteo del índice de lipófagos. En relación con la gamagrafía para reflujo gastroesofágico, se calculó una sensibilidad de 44.4% (similar a los reportes de la literatura)⁶. Se recomienda para estudios posteriores realizar una evaluación de concordancia inter observador e intraobservador para el análisis de índice de lipófagos en el lavado bronquial.

Referencias.

Departamento de estadística del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua. 2014. Y base de datos de motivos de ingreso e interconsulta del servicio de Neumología Pediátrica y Cirugía de Tórax.

Bauer ML, Lyrene RK, et al. Chronic aspiration in children: Evaluation of the lipid-laden macrophage index. *Pediatr Pulmonology*. 1999;28:94-100.

Kirsch CM, Sanders A. Aspiration pneumonia, medical management. *Otorinolaryngol Clin North Am* 1988;21:677-689.

Colombo JL, Hallberg TK. Recurrent aspiration in children: Lipid ladden alveolar macrophage quantitation. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:86-89.

Furuya ME, Moreno-Cordova V, Ramírez-Figueroa JL, Vargas MH, Ramón-García G, Ramírez-San Juan DH. Cutoff value of lipid-ladden alveolar macrophages for diagnosing aspiration in infants and children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:452-457.

Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1278–95

Manterola, C. y Otzen, T. Estudios observacionales. Los diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación clínica. *Int. J. Morphol.*, 32(2):634-645, 2014.

Hernández-Sierra JF, Valdez-Castillo FJ, Gordillo Moscoso AA. *Manual de investigación clínica. Diseños de investigación clínico-epidemiológicos.* Manual moderno 2012, pp 79-86. ISBNBN 978-607-448-275-1

Primer Consenso Nacional para el Estudio del Niño con Neumopatía Crónica. Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. *Acta Pediatr Mex* 2004;25(3):193-200.

Ramírez J, Mata N, Cervantes R, Zarate F, Zaragoza G. *pH-metría y serie esofago gastro duodenal en niños con reflujo gastroesofágico.* *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000;57:200-204.

Mikita C, Callahan C. *Aspiration syndromes. eMedicine Specialities. Pediatric Pulmonology.* Available at URLA <http://www.emedicine.com/ped/topic26222.htm>. Accessed on August 2006.

Corwin RW, Irwin RS. *The lipid laden alveolar macrophages as a marker of aspiration in parenchymal lung disease.* *Am Rev Respir Dis* 1985;132:576-581.

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;28:83-88.

Zamorano C., Sepúlveda J. *Procesamiento de los frotis de Papanicolaou en el laboratorio de citopatología.* Universidad de Concepción, Concepción Chile. Citado en: www.morfocitologia.blogspot.com

Colombo JL, Hallberg TK. *Recurrent aspiration in children: lipid-laden alveolar macrophage quantitation.* *Pediatr Pulmonol* 1987; 3:86–89.

Gibeon D, Zhu J, Sogbesan A, Banya W, Rossios C, Saito J, Rocha JP, Hull JH, Menzies-Gow AN Bhavsar PK, Chung KF. *Lipid-laden bronchoalveolar macrophages in asthma and chronic cough.* *Respir Med* 2014;108:71-77.

Hadda V, Khilnani GC. *Lipoid pneumonia: an overview.* *Expert Rev Respir Med* 2010 Dec;4(6):799-807.

Adams R, Ruffin R, Campbell D. *The value of the lipid-laden macrophage index in the assessment of aspiration pneumonia.* *Aust N Z J Med* 1997 Oct;27(5):550-3.

Parameswaran K, Anvari M, Efthimiadis A, Kamada D, Hargreave FE, Allen CJ. *Lipid-laden macrophages in induced sputum are a marker of oropharyngeal reflux and possible gastric aspiration.* *Eur Respir J* 2000 Dec;16(6):1119-22.

Wright JR, Youmans DC. *Degradation of surfactant lipids and surfactant protein A by alveolar macrophages in vitro.* *Am J Physiol* 1995 May;268(5 Pt 1):L772-80.

Reasor MJ, Hastings KL, Ulrich RG. *Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions.* *Expert Opin Drug Saf* 2006 Jul;5(4):567-83.

Jacobson W, Stewart S, Gresham GA, Goddard MJ. *Effect of amiodarone on the lung shown by polarized light microscopy.* *Arch Pathol Lab Med* 1997 Dec;121(12):1269-71.

De Benedicts FM, Carnielli VP, De Benedicts D. *Enfermedades pulmonares por aspiración.* *Pediatr Clin N Am* 56 (2009);173:173-90