



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**SEGURIDAD, UTILIDAD DIAGNÓSTICA E IMPLICACIONES  
TERAPEUTICAS DE LA BRONCOSCOPIA FLEXIBLE EN  
PACIENTES CON NEUTROPENIA GRAVE E INFILTRADOS  
PULMONARES**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN:**

**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA A:**

**DR. SALOMÓN URQUIZO MONTES**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. HIRAM TERRAZAS SOLIS**

**MÉXICO D.F. 2013**





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.

**AUTORIZACIÓN**

**DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**DR. ALFONSO GULIAS HERRERO**

**SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MÉDICOS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**DR. HIRAM TERRAZAS SOLIS**

**ASESOR DE TESIS**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera agradecer a mi familia, amigos y maestros, en particular en cuanto a mi familia a mis padres de quienes he tenido el mejor apoyo que alguien pudiera desear, de mis amigos a Dorian quien ha sido mi conciencia en gran parte de mi vida y a quien agradezco lo mucho que me ha enseñado y en cuanto a mis maestros al Dr. Hiram Terrazas quien aún hasta el final de este camino ha sido un gran apoyo para mí y pieza clave para lograr este título.

## **ABREVIATURAS**

|                |  |
|----------------|--|
| <b>AET</b>     | <b>Aspirado Endotraqueal</b>   |
| <b>CMV</b>     | <b>Citomegalovirus</b>   |
| <b>HAD</b>     | <b>Hemorragia Alveolar Difusa</b>  |
| <b>IDSA</b>    | <b>Infectious Diseases Society of America</b>                                |
| <b>INCMNSZ</b> | <b>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran”</b> |
| <b>LBA</b>     | <b>Lavado bronquioalveolar</b>   |
| <b>LEG</b>     | <b>Lupus eritematoso generalizado</b>  |
| <b>LH</b>      | <b>Linfoma de Hodgkin</b>  |
| <b>LNH</b>     | <b>Linfoma no Hodgkin</b>  |
| <b>NAC</b>     | <b>Neumonía Adquirida en la comunidad</b>                                    |
| <b>NACS</b>    | <b>Neumonía Asociada a Cuidados de la Salud</b>                              |
| <b>NG y F</b>  | <b>Neutropenia Grave y Fiebre</b>  |
| <b>NIH</b>     | <b>Neumonía intrahospitalaria</b>  |
| <b>SMD</b>     | <b>Síndrome mielodisplásico</b>  |
| <b>SIDA</b>    | <b>Síndrome de inmunodeficiencia adquirida</b>                               |
| <b>TMO</b>     | <b>Trasplante de Médula Ósea</b>   |
| <b>QT</b>      | <b>Quimioterapia</b>   |
| <b>VIH</b>     | <b>Virus de inmunodeficiencia humana</b>                                     |

# ÍNDICE

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 01.- MARCO TEÓRICO.....              | 6  |
| 02.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 15 |
| 03.- JUSTIFICACIÓN.....              | 16 |
| 04.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....     | 17 |
| 05.- METODOLOGÍA.....                | 18 |
| 06.- RESULTADOS .....                | 20 |
| 07.- DISCUSIÓN.....                  | 25 |
| 08.- CONCLUSIONES.....               | 28 |
| 10.- BIBLIOGRAFÍA.....               | 29 |
| 09.- ANEXOS.....                     | 31 |

## MARCO TEORICO

Se define como neutropenia grave (NG) cuando existe una cuenta de neutrófilos totales menor a 500 cel/mm<sup>3</sup> o cuando se espera que sea menor a esta cifra en las próximas 48 hrs. En ocasiones se llega a referir como neutropenia profunda cuando existen cuentas menores a 100 cel/mm<sup>3</sup>. Estos términos han sido señalados en la guías de la IDSA para el manejo de los pacientes con neutropenia grave y cáncer sin existir una definición clara en los casos en que la neutropenia es secundaria a otras causas (1). Esto es de importancia debido a que solo alrededor del 3% de los neutrófilos en el cuerpo están circulando en la sangre periférica, la mayoría se encuentran como reserva en la medula ósea y el resto en el tejido, así, una biometría hemática normal no refleja la capacidad del cuerpo de proteger en contra de infecciones bacterianas. El pool de reserva de la medula ósea es el determinante crítico en la susceptibilidad a infecciones en un paciente neutropénico. A pesar de esto, el tener una medula ósea normal no garantiza protección en contra de las infecciones ya que otros factores pueden contribuir a la variabilidad en el riesgo de infecciones (2).

Se ha visto que los pacientes con neutropenia y fiebre son más susceptibles a infecciones potencialmente mortales. Los principales sitios de infección son el tracto gastrointestinal, el pulmonar y la piel; así mismo, aumenta el riesgo de otras patologías pulmonares como lo son la hemorragia alveolar difusa (HAD) y la neumonitis por radiación. Es por esto de vital importancia tener las herramientas adecuadas para hacer un diagnóstico preciso y establecer un manejo oportuno y dirigido.

La broncoscopia flexible con la toma de muestra a base de lavado bronquioalveolar (LBA), cepillado bronquial o biopsia ha sido una herramienta frecuentemente usada para el diagnóstico de pacientes con patología pulmonar, especialmente aquellos que no responden a tratamiento o no se logra determinar la etiología del padecimiento por otros métodos. En el caso de los pacientes con neutropenia también se ha empleado este método de diagnóstico aunque actualmente no está claro el momento y la forma en que debe realizarse.

### **Epidemiología**

Se define como neutropenia a la cuenta de neutrófilos totales menor a 1500 cel/mm<sup>3</sup>, este concepto puede aplicarse a todas las edades y grupos étnicos con excepción de los recién nacidos quienes tienen una cuenta de neutrófilos mayor durante el primer año de vida y a algunas poblaciones (Afroamericanos, Judíos, Árabes) quienes tienen normalmente cuentas menores. Datos de 1999 a 2004 del estudio NHANES mostraron una prevalencia de neutropenia en la población general de 4.5% en pacientes de raza negra, 0.79% en raza blanca y 0.38% en participantes México-Americanos. En el caso de las personas no sanas la prevalencia de neutropenia varía de acuerdo a la enfermedad de base, al tratamiento empleado y al momento en que se realiza el examen (ej: posterior a quimioterapia o trasplante, durante infecciones, en estadios avanzados, etc.) (3).

Es común que los pacientes con neutropenia grave presenten fiebre, entre 10% y 50% de los pacientes con tumores sólidos y 80% de aquellos con neoplasias hematológicas desarrollan fiebre durante el ciclo de quimioterapia asociado a neutropenia y solo en el 20% a 30% de los episodios febriles se logra documentar una infección clínica. Los sitios más



comunes de infección incluyen el tracto intestinal, el respiratorio y la piel. Únicamente 10% a 25% de los pacientes presentan bacteriemia y la mayoría ocurren durante el episodio de neutropenia profunda. Los pacientes con neutropenia febril comúnmente experimentan síntomas respiratorios y anormalidades radiográficas. La incidencia de infiltrados pulmonares después de quimioterapia mieloablativa varía entre 15% y 25% y se vuelven aparentes en 2/3 de los casos dentro de los primeros 5 días tras el inicio de la fiebre (4,5).

### **Etiología**

Las causas de neutropenia son diversas pudiendo dividirse en congénitas y adquiridas. En el caso de neutropenia congénita, puede formar parte de diversos síndromes como la agranulocitosis infantil severa, síndrome de Shwachman-Diamond-Oski, síndrome de Chediak-Higashi y la disgenesia reticular. Algunas de las causas de neutropenia adquirida son la neutropenia postinfecciosa la cual es la causa más común de neutropenia aislada adquirida, la neutropenia por drogas (antitiroideos, sulfasalazina) que ocurren como una reacción idiosincrática adversa y es la segunda causa mas frecuente de neutropenia, neutropenia nutricional (por deficiencia de vitamina b12, folatos y cobre), secundaria a enfermedades inmunes, secundaria a hiperesplenismo y aquellas por enfermedades de la medula ósea; estas últimas, así como la neutropenia secundaria a fármacos quimioterapéuticos tienen un alto riesgo de infección por la pobre reserva medular a diferencia de la neutropenia postinfecciosa y la secundaria a enfermedades inmunes que tienen un riesgo de bajo a moderado (6).

La epidemiología de los aislamientos en pacientes con neutropenia grave y fiebre (NG y F) ha cambiado en los últimos años, en la década de 1960 y 1970 las bacterias gram

negativas eran los patógenos principales, a partir de la década de 1980 los gram positivos se han vuelto más comunes como agentes causales debido al aumento en el uso de dispositivos intravenosos. También se han identificado en los últimos años a los hongos como agentes de importancia en los pacientes neutropénicos (1). A pesar de que las causas infecciosas predominan a las no infecciosas como la hemorragia alveolar difusa (HAD), neumonitis por radiación, toxicidad pulmonar inducida por drogas y la recurrencia de malignidad de base, estas pueden presentarse con fiebre e infiltrados pulmonares en pacientes neutropénicos. En el estudio de Peikert y cols en el que se determinó la etiología de 35 pacientes con neutropenia febril e infiltrados pulmonares se encontró que la principal causa (15 casos, 43%) fue neumonía micótica (4). En otro estudio de Jain y cols en el que se determinó la etiología (128 diagnósticos) en 104 pacientes inmunocomprometidos con infiltrados pulmonares se encontró que las causas infecciosas representaron el 36%, HAD 14.8%, neumonitis por radiación 3.9%, infiltrados sin etiología definida 18%, otras causas 18%; de las causas infecciosas, la etiología bacteriana representó el 18% de los casos, la micótica 7.8%, viral 9.4% y por pneumocystis carinii 1.2% (7).

Los infiltrados pulmonares están asociados a un alto riesgo de muerte. Los esfuerzos por identificar su etiología en pacientes neutropénicos con fiebre mediante el uso de técnicas invasivas no ha mejorado mucho la morbimortalidad. El empleo de agentes antimicrobianos ha demostrado respuesta hasta en el 30% de los pacientes, y en el caso de los que no responden, hasta un 60% lo hacen al agregar amfotericina B al tratamiento lo que lleva a deducir que en una gran proporción de los casos con NG y F los infiltrados pulmonares son causados por hongos filamentosos. Esto varía de la población que se está estudiando, por ejemplo, pacientes que son sometidos a QT a altas dosis y TMO autólogo

que presentan fiebre tienen un bajo riesgo de infecciones pulmonares por hongos, en cambio tienen mayor riesgo de infecciones virales, especialmente CMV (5).

### **Diagnóstico**

En las guías de la IDSA de neutropenia febril en pacientes con cáncer, se recomienda que se tomen muestras de esputo en los pacientes con tos productiva, así mismo, se recomienda obtener muestras del tracto respiratorio inferior mediante LBA para pacientes con infiltrado alveolar de etiología incierta aunque no señala el momento en que debe de realizarse el estudio (1). En las guías de NACS, NIH y NAV se señala que se debe de obtener muestra de todos los pacientes intubados mediante aspirado endotraqueal cuando se considere el diagnóstico de neumonía. En pacientes con NIH también señala la necesidad de obtener muestras del tracto respiratorio inferior aunque no lo refiere en el caso de neumonías asociadas a cuidados de la salud ni hace distinción en subgrupos de pacientes que se pudieran ver mas beneficiados de este estudio (8).

La necesidad de una prueba diagnóstica para determinar la etiología de una neumonía puede justificarse desde diversas perspectivas: a) el resultado de una prueba puede provocar un cambio (aumento, disminución, selección) de antibiótico; b) el incremento en la mortalidad y en el riesgo de falla clínica son mas comunes con una terapia antibiótica inadecuada, c) el manejo de una falla antibiótica inicial se ve facilitada por el diagnóstico etiológico a la admisión (9,10).

Se ha visto que mas de 40% de los pacientes son incapaces de producir esputo o de dar una muestra adecuada cuando esta se requiere y que la sensibilidad de los cultivos es

substancialmente mayor con muestras obtenidas del tracto respiratorio inferior, aunque especímenes obtenidos tras el inicio de la terapia antibiótica no son tan confiables y deben interpretarse con cuidado (11).

La sociedad Alemana de hematología y oncología sugiere un algoritmo para el manejo de los pacientes con NG y F con infiltrados pulmonares (Fig 1). Su objetivo es detectar infiltrados pulmonares en forma temprana y obtener resultados microbiológicos que confirmen y ayuden a modificar el tratamiento antimicrobiano iniciado. La recomendación es que al confirmarse alteración radiológica en un paciente con neutropenia febril se realice LBA y que aquellos que tengan documentadas infecciones distintas a infiltrados pulmonares que no respondan al tratamiento en las primeras 72 a 96 hrs deben de reabordarse de manera clínica, microbiológica y de imagen (5).

Es así como el rol de los procedimientos diagnósticos en el manejo de los pacientes con NG y F e infiltrados pulmonares no se ha establecido aun. La importancia de determinar la etiología en este grupo de pacientes realza la necesidad de contar con estudios diagnósticos confiables y seguros.

### **Broncoscopia**

Desde su introducción en 1968, la broncoscopia con fibra óptica flexible ha sido ampliamente usada en la evaluación y manejo de pacientes con patología pulmonar (12).

La broncoscopia con LBA es un método ampliamente usado para investigar anomalías pulmonares y ha demostrado ser de gran valor en los casos en que existe

neutropenia. Las complicaciones asociadas a la broncoscopia con LBA han sido reportadas entre 1.7% y 27% siendo reportados los mas altos en algunos grupos de pacientes como aquellos con mayor deterioro respiratorio o pacientes en unidades de cuidados intensivos lo que ha llevado a reconsiderarlo como un método diagnóstico, aunque hasta la fecha no se recomienda su uso indiscriminado (13,14). En el estudio observacional de Azoulay de 148 pacientes hematológicos y oncológicos en estado crítico, la broncoscopia la cual se realizó en 45 de los pacientes no mostró utilidad, incluso se reportó deterioro respiratorio en el 48.9% siendo diferente a lo mostrado en otros estudios que han resaltado la seguridad de este estudio(15,16).

La broncoscopia permite tomar muestras del tracto respiratorio inferior de varias formas: 1) mediante el lavado bronquial que es una recolección de secreciones encontradas durante la broncoscopia, 2) el LBA, durante el cual se recolecta y aspira a través de el orificio distal del broncoscopio fluido tras haber sido instilado aproximadamente 100 a 240 ml de solución salina, 3) cepillado bronquial, en el cual un catéter es avanzado en un área específica del pulmón tomando muestras, y 4) biopsia, mediante la cual es tomada una pequeña cantidad de tejido de la vía aérea (biopsia bronquial) o del espacio alveolar (biopsia transbronquial). Estas técnicas son complementarias para el diagnóstico de muchas infecciones, aunque puede preferirse alguno de ellos en ciertos casos como cuando existe trombocitopenia en donde hay mayor riesgo de sangrado con el cepillado y la biopsia bronquial, o en el caso de la biopsia que hay mayor riesgo de producir neumotórax aunque este riesgo es menor al 10% (9).

En el diagnóstico de distintas infecciones hay que considerar que una técnica puede ser mas útil a otra, por ejemplo en el caso de la infección por pneumocystis carinii, el cual esta presente en el alveolo se prefiere el LBA o la biopsia transbronquial, o en el caso de el mycobacterium tuberculosis el cual esta presente en la vía aérea y se prefiere el cepillado bronquial. Otra preocupación con respecto a la significancia de ciertos patógenos es que algunos de estos están claramente asociados a neumonía como el M. tuberculosis y Pn carinii, en cambio otros como cándida y estreptococos pneumoniae pueden colonizar la vía aérea superior sin necesariamente causar enfermedad (9).

Se ha demostrado la utilidad de la broncoscopia en pacientes inmunocomprometidos con infección por VIH y neumonía (17,18). Se recomienda que de ser posible el estudio se haga de una forma dirigida por imagen; la radiografía de tórax puede no detectar la neumonía debido a la baja sensibilidad de esta técnica, la tomografía de alta resolución ha demostrado su utilidad sobre todo en aquellos pacientes que persisten con fiebre por mas de 48 hrs; el patrón del infiltrado pulmonar puede ayudar a orientar la etiología de una alteración pulmonar y mas aun, puede ayudar a dirigir la toma de muestra por LBA (19). Así mismo, es recomendado la toma de muestra previo al inicio de antibiótico ya que puede disminuir la sensibilidad del estudio, aunque en el caso en que el paciente se encuentre recibiendo tratamiento para alguna infección y se agrega neumonía sobre el uso de los mismos la sensibilidad del cultivo puede no verse alterada (20).

Los resultados etiológicos de importancia se consideran: Pneumocystis carinii, aerobios gram negativos, neumococo, mycobacterium tuberculosis o aspergillus spp, galactomanano positivo en LBA, cultivo rápido de CMV positivo, o detección de antígeno

para CMV; cualquier detección por biopsia; antígeno de legionella en orina. Los resultados no significativos para infiltrados pulmonares son: aislamiento de enterococo en sangre, esputo o LBA; aislamiento de *Candida* spp en saliva o esputo; aislamientos en heces u orina (5).

En el estudio de nódulos pulmonares en pacientes inmunocomprometidos, la broncoscopia también ha demostrado cierta utilidad, aunque en este aspecto tiene algunas limitantes, principalmente en el caso de los nódulos periféricos en donde la sensibilidad es baja, aunque la especificidad se llega a reportar hasta en un 100% por lo que no debe de desecharse como método diagnóstico en este grupo de pacientes (21).

### **Pronostico**

La mortalidad por neutropenia grave ha disminuido pero aun así sigue siendo significativa, va de 5% en pacientes con tumores sólidos hasta 11% en pacientes con malignidad hematológica. Estos pacientes de manera común presentan síntomas respiratorios, la incidencia de infiltrados en este grupo posterior a terapia mielosupresiva es entre 15 a 25% teniendo una tasa de mortalidad que llega a ser hasta de 40%. La mortalidad es mayor en aquellos pacientes con deterioro respiratorio y necesidad de apoyo ventilatorio (4).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La neutropenia grave es un estado frecuente principalmente en pacientes que reciben manejo con quimioterapéuticos ya sea para tumores sólidos o neoplasias hematológicas, así mismo puede estar asociada a otras condiciones como trasplante de médula ósea, anemia aplásica, infecciones, tumores, radiación, etcétera. Estos pacientes son mas susceptibles a sufrir infecciones potencialmente mortales y a pesar de la aparición de una amplia gama de antibióticos y que gracias a esto ha disminuido la mortalidad en pacientes con neutropenia grave y fiebre, esta continua siendo elevada. El éxito en el manejo de los pacientes con NG y F requiere el reconocimiento y tratamiento oportuno de las potenciales infecciones. Los principales sitios de infección en este grupo de pacientes son el tracto gastrointestinal, el respiratorio y la piel y únicamente 10 a 25% presentan bacteriemia por lo que se vuelve mas relevante el aislamiento de microorganismos en otros sitios distintos a la sangre. A pesar de la frecuencia de la neumonía en estos pacientes, no existe un estándar de oro en el diagnóstico etiológico de los infiltrados pulmonares en pacientes con neutropenia grave. Existen estudios contradictorios en cuanto a la utilidad y seguridad de la broncoscopía en estos pacientes.



## JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran” es un centro en el que se atiende comúnmente a pacientes que reciben tratamiento con quimioterapéuticos o que tienen patologías que pueden condicionar neutropenia. Desde el 2007 se tiene registro de los procedimientos realizados por broncoscopia en el instituto y a la fecha no ha sido evaluada la utilidad de este método diagnóstico en pacientes con neutropenia grave y fiebre. No existe un estándar de oro en el diagnóstico etiológico de los infiltrados pulmonares en pacientes con neutropenia grave y no se ha determinado en forma adecuada las implicaciones diagnósticas de la broncoscopia con LBA, cepillado bronquial y/o toma de biopsia en comparación con el cultivo de expectoración y su repercusión en el tratamiento.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **A. Objetivo general**

1. Describir la utilidad y seguridad de la broncoscopia con LBA, cepillado y/o toma de biopsia en los pacientes con neutropenia grave e infiltrados pulmonares en el INCMNSZ.

### **B. Objetivos específicos**

1. Describir las características clínicas, radiográficas y laboratoriales de los pacientes con NG y F e infiltrados pulmonares en quienes se realizó broncoscopia.
2. Determinar que características de los pacientes se relacionan con resultados útiles en la broncoscopia y cuales se relacionan con complicaciones.
3. Describir los aislamientos obtenidos mediante broncoscopia y otros métodos de recolección de muestra de vía aérea y su implicación terapéutica.
4. Describir las complicaciones asociadas a la realización de broncoscopia con LBA, cepillado bronquial y/o toma de biopsia.

## **METODOLOGIA**

### **A. Tipo de estudio**

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional.

### **B. Descripción de la intervención**

Se hará una revisión retrospectiva de los expedientes de todos los pacientes con neutropenia grave con infiltrados pulmonares a quienes se les realizó broncoscopia flexible y LBA, cepillado bronquial y/o toma de biopsia entre Marzo de 2007 a Octubre de 2010 en el INCMNSZ. Se reportarán las características demográficas, clínicas, microbiológicas y por imagen así como las complicaciones relacionadas al procedimiento y se revisarán los aislamientos obtenidos por otros métodos diagnósticos. Se determinaran las implicaciones terapéuticas basadas en la información obtenida por broncoscopia.

### **C. Selección de los pacientes**

#### **A. Criterios de inclusión:**

Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de neutropenia grave, independientemente de la etiología de la misma con infiltrados pulmonares a quienes se les realizó broncoscopia con lavado broncoalveolar en el periodo de Marzo de 2007 a Octubre de 2010 en el INCMNSZ.

#### **B. Criterios de exclusión:**

Se excluirán del estudio los pacientes a quienes no se les haya tomado muestra para diagnóstico por microbiología o patología mediante broncoscopia,

y que esta se haya realizado con otros fines (resolución de atelectasia, extracción de cuerpo extraño, etcétera).

#### **D. Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 15.0. Los resultados se presentan como medias, porcentajes y desviaciones estándar para una población normal.

## RESULTADOS

| Tabla 1. Características de los pacientes |                  |
|---|------------------|
| Características                           | Grupo de estudio |
| <b>Edad</b>                               | 31*              |
| <b>Masculinos</b>                         | 57**             |
| <b>Enfermedad de base</b>                 |                  |
| Leucemia aguda                            | 23               |
| Leucemia crónica                          | 1                |
| Anemia aplásica                           | 3                |
| SMD                                       | 1                |
| LNH                                       | 2                |
| LEG                                       | 2                |
| SIDA/LAM                                  | 2                |
| LEG/LNH                                   | 1                |
| <b>Causa de Neutropenia</b>               |                  |
| Hematológico                              | 5                |
| Quimioterapia                             | 26               |
| TMO                                       | 2                |
| Farmaco                                   | 1                |
| Otros (sepsis)                            | 1                |
| <b>APACHE</b>                             | 12*              |
| <b>PORT</b>                               |                  |
| I   | 1                |
| II  | 14               |
| III                                       | 12               |
| IV  | 8                |
| <b>Hallazgos Radiográficos</b>            |                  |
| <b>Focal</b>                              |                  |
| Nodular                                   | 4                |
| Segmentario                               | 7                |
| Lobar                                     | 2                |
| <b>Difuso</b>                             |                  |
| Nodular                                   | 16               |
| Intersticial                              | 6                |
| <b>Tratamiento previo</b>                 |                  |
| Mas de 48 hrs                             | 34               |
| Menor a 48 hrs                            | 1                |
| Antibióticos                              | 35               |
| Antifúngicos                              | 19               |
| Antivirales                               | 7                |
| *Mediana                                  |                  |
| ** Porcentaie                             |                  |

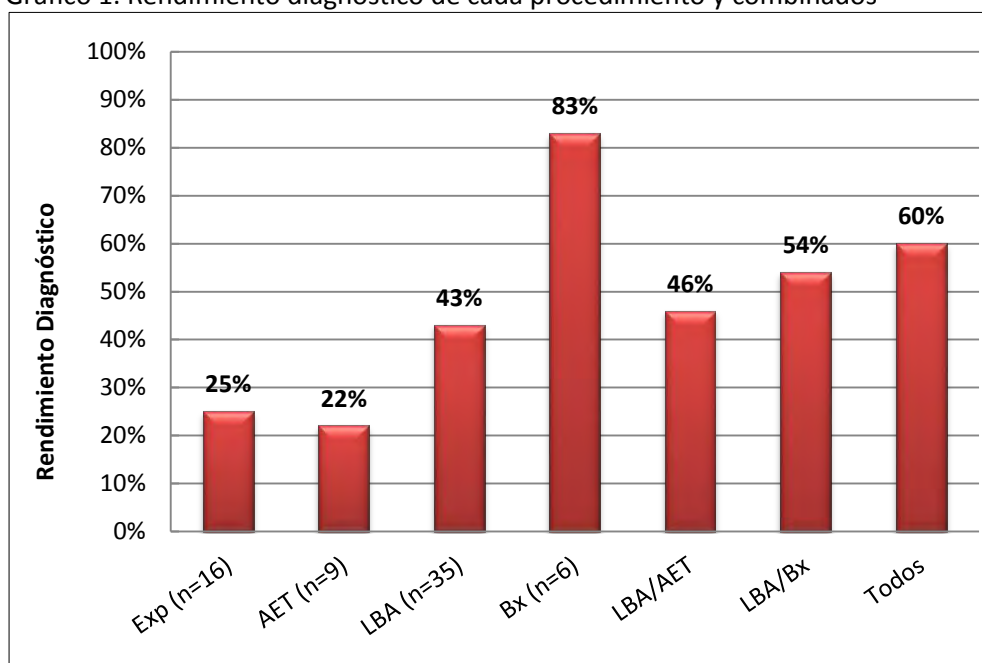
De Marzo de 2007 a Octubre de 2010 se realizaron un total de 672 broncoscopias de las cuales 42 (6.2%) fueron en pacientes con NG e infiltrados pulmonares, de estos se excluyeron 7 pacientes ya que no se llevo a cabo toma de muestra para cultivo o exámen por patología por lo que se revisaron un total de 35 expedientes. De los 35 expedientes revisados, 20 del sexo masculino (57%) y 15 del sexo femenino, con una mediana de edad de 31 años. En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes. La enfermedad de base más frecuente fue leucemia aguda (65%) y la principal causa de neutropenia grave fue secundaria a quimioterapia (74%), un caso se atribuyo a la administración de azatioprina y otro a sepsis, ambos en pacientes con LEG. La mayoría de los pacientes se consideraron graves en base a APACHE (Mediana 12) y la neumonía moderada a severa en base a la clasificación de PORT.

De los estudios de imagen, la tomografía computada se realizó en casi todos los casos (n=33), la radiografía simple de tórax en un menor número de pacientes (n=27) y de estos solo mostró anomalías en 16 pacientes (59%). El patrón de imagen más común fueron los infiltrados difusos (n=22), de estos 16 pacientes con patrón nodular y 6 con patrón intersticial; de los pacientes con infiltrados focales (n=13), 7 fueron segmentarios, 2 lobares y 4 con nódulo pulmonar.

Se analizaron muestras de expectoración en 16 pacientes, de estos, 12 no desarrollaron microorganismos, de los 4 aislamientos, todos se consideraron diagnósticos con lo que se considero un rendimiento diagnóstico de 25%. Se llevaron a cabo 9 tomas de muestra por aspirado endotraqueal, 6 no mostraron desarrollo, de los 3 aislamientos obtenidos, solo 2 se consideraron el principal agente etiológico y uno de ellos solo se obtuvo por este método y expectoración, se considero un rendimiento diagnóstico de 22%.

En los 35 pacientes se realizó toma de muestra por lavado bronquioalveolar, en 4 se realizó cepillado endobronquial de los cuales ninguno mostró desarrollo y en ninguno se llevo a cabo biopsia endobronquial. De los 35 LBA, 15 muestras no mostraron desarrollo, de los 20 restantes, uno se considero contaminante y 4 casos el lavado bronquioalveolar no mostró el patógeno de mayor importancia identificado por biopsia por lo que se consideró un rendimiento diagnóstico de 43%. En cuanto al análisis por biopsia, 2 fueron realizadas post-mortem, 4 por punción o cirugía y de estas, una se reportó como negativa por lo que se consideró un rendimiento diagnóstico de 83%; solo un caso en el que se aisló *Mycobacterium bovis* se obtuvo el mismo resultado por broncoscopia. En el grafico 1 se muestra el rendimiento diagnóstico de cada procedimiento y de estos combinados.

Grafico 1. Rendimiento diagnóstico de cada procedimiento y combinados



Los diagnósticos obtenidos en todos los casos fueron de origen infeccioso (n=20), 6 por hongos, 6 bacterianos, 7 infecciones mixtas y una infección por micobacterias. La broncoscopia fue la única fuente de diagnóstico en 11 pacientes. En la tabla 2 se muestran los aislamientos obtenidos y el procedimiento por el cual se obtuvieron.

Tabla 2. Microorganismos aislados por procedimiento

| Microorganismo        | Pacientes | Aislado en |     |     |    |
|-----------------------|-----------|------------|-----|-----|----|
|                       |           | Exp        | AET | LBA | Bx |
| Mucor                 | 2         |            |     |     | 2  |
| Aspergillus           | 11        | 1          |     | 10  | 1  |
| Shewanella Putrefaci  | 1         |            | 1   |     |    |
| Staphylococcus aureus | 4         | 1          | 1   | 4   |    |
| Enterococcus faecium  | 5         |            |     | 5   | 1  |
| Enterococcus faecalis | 1         | 1          |     | 1   |    |
| Enterobacter cloacae  | 2         | 1          |     |     | 1  |
| Ochrobactrum anthropi | 1         |            |     | 1   |    |
| Stenotrophomona       | 4         | 3          | 2   | 2   |    |
| Pseudomona Aeur       | 2         |            |     | 2   |    |
| Mycobacterium Bovis   | 1         |            |     | 1   | 1  |

| <b>Tabla 2. Características de los pacientes según la utilidad de la broncoscopia</b> |             |                |
|---|-------------|----------------|
|   | <b>Útil</b> | <b>No útil</b> |
| <b>Sexo</b>   |             |                |
| Fem   | 7           | 11             |
| Masc  | 8           | 9              |
| <b>Radiografía</b>  |             |                |
| Normal  | 5           | 5              |
| Anormal   | 7           | 11             |
| <b>Patron por Tomografía</b>  |             |                |
| <b>FOCAL</b>  |             |                |
| Nodular   | 2           | 2              |
| Lobar   | 1           | 1              |
| Segmentario   | 2           | 5              |
| <b>DIFUSO</b>   |             |                |
| Nodular   | 9           | 7              |
| Intersticial  | 1           | 5              |
| <b>Tx previo</b>  |             |                |
| Solo antibacteriano   | 8           | 6              |
| Antifúngico y /o antiviral  | 7           | 14             |
| <b>Cambio en tratamiento</b>  |             |                |
| Si  | 11          | 1              |
| No  | 4           | 0              |
| <b>Diagnóstico por otro método</b>  |             |                |
| Expectoración y/o AET   | 3           | 2              |
| Biopsia   | 1           | 4              |
| <b>PORT</b>   |             |                |
| I / II  | 8           | 8              |
| III / IV  | 7           | 12             |
| <b>APACHE</b>   |             |                |
| Menor a 8   | 4           | 6              |
| Mayor o igual a 8   | 11          | 14             |

En la tabla 3 se muestran las diferencias en las características de los pacientes en quienes se consideró útil la broncoscopia y en quienes no. Se considero útil cuando se aisló el microorganismo de mayor importancia según el cambio en el tratamiento que originó. No se encontraron diferencias en cuanto a sexo, alteraciones por radiografía o tomografía y por escalas de gravedad. En cuanto al patrón de imagen por TAC, es notorio que en los casos de patrón difuso (la mayoría) en los que la broncoscopia se consideró de utilidad, solo uno correspondía a infiltrados intersticiales lo que sugiere que en estos casos, las posibilidades de aislar un microorganismo mediante BAL son escasas. En cuanto al tratamiento previo, fue más frecuente el

uso de antifúngico y/o antiviral en los casos en los que la broncoscopia no fue útil.

Por lo que se puede observar en las tablas 2 y 3, la broncoscopia con lavado broncoalveolar tiene un rendimiento diagnóstico mayor a cualquier otro método diagnóstico



no invasivo siendo superado unicamente por el estudio histopatológico mediante biopsia o post-mortem sin haberse reportado en este estudio complicaciones asociadas al procedimiento.

Todos los pacientes recibieron manejo antibiótico previo a la broncoscopia, solo en tres de ellos se inicio con menos de 48 hrs previo a la toma de muestra. Se hizo cambio de tratamiento en 12 pacientes (en 7 se agregó voriconazol, en 2 fluroquinolonas, uno vancomicina, uno linezolid y en uno antifimicos), este cambio se hizo en base a los resultados de la broncoscopia en 10 casos. Ningún asilamiento o la ausencia de desarrollo provoco la suspensión de algún fármaco. En ningún se encontró el reporte de alguna complicación asociada al procedimiento.

## DISCUSIÓN

En este estudio se analizaron 35 expedientes en pacientes con neutropenia grave e infiltrados pulmonares, la mayoría del sexo masculino; debido al grupo estudiado, la mayoría de los pacientes tuvieron como enfermedad de base enfermedad hematológica y como causa de la neutropenia el uso de quimioterapia, a pesar de que se realizó el estudio en un hospital de tercer nivel en donde es común la atención de pacientes con tumores sólidos y enfermedades autoinmunes, los casos de neutropenia grave asociada a complicaciones infecciosas pulmonares refleja la baja reserva medular de los pacientes con enfermedad hematológica sometidos a quimioterapia.

El estudio de imagen predominante fue la tomografía computada, así mismo, este estudio mostró datos similares a lo descrito en la literatura en cuanto a la utilidad de la radiografía en pacientes con neutropenia grave y fiebre reportando un rendimiento diagnóstico del 41% por lo que debe tomarse con reserva un resultado normal de la radiografía en estos pacientes. El patrón de imagen mas común fueron los infiltrados difusos siendo mejor el rendimiento diagnóstico de la broncoscopia cuando se reportó nodular.

Por el diseño del estudio, la totalidad de los pacientes contaban con muestra tomada por broncoscopia, y no en todos los casos se contaba con los otros tipos de toma de muestra por lo que no es posible hacer una comparación adecuada entre los métodos utilizados en cuanto al rendimiento diagnóstico para lo cual se debiera realizar el estudio en forma prospectiva y con la toma de muestra por todos los métodos lo cual hace pensar que

no sería un estudio viable para ser realizado. El rendimiento diagnóstico de cada procedimiento en forma aislada fue mejor para la biopsia aunque dos se realizaron en estudio post-mortem, el procedimiento con mejor rendimiento diagnóstico después de la biopsia fue la broncoscopia; además, éste mejoró solo un 3% al combinarse con la toma de muestra por expectoración y por aspirado endotraqueal. Desconocemos porque solo se tomaron 4 muestras mediante cepillado endobronquial, probablemente se deba a que un gran porcentaje de los pacientes con neutropenia grave cursan además con trombocitopenia, aunque se ha visto en algunos estudios que el riesgo de sangrado no es grave incluso con el uso de cepillo bronquial.

La broncoscopia demostró ser un estudio de utilidad ya que de los 20 diagnósticos obtenidos este fue el principal sitio de aislamiento en 11 pacientes originando el cambio de tratamiento en 10 de los 11 casos en los que se agregó algún fármaco lo que da mayor relevancia a su uso como método diagnóstico. En ninguno de los pacientes el resultado de las muestras provocó la suspensión de algún tratamiento, esto puede deberse a que la gravedad del paciente no permitió desescalar el manejo antibiótico.

En cuanto a los microorganismos aislados, en el caso de mucormicosis pulmonar esta solo pudo ser diagnosticada por biopsia, las especies de *Aspergillus* encontradas en 11 casos se aislaron en 10 de ellos mediante lavado bronquioalveolar. De las bacterias reportadas, la mayoría se lograron aislar en el lavado bronquioalveolar, aunque también se aislaron por algún otro método de toma de muestra.

Como ya se comentó, el estudio identificó que todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento previo a la recolección de la muestra lo que está reportado disminuye las probabilidades de aislar algún microorganismo por cualquier procedimiento; debido a que solo un paciente tenía menos de 48 hrs con el tratamiento no pudimos establecer un grupo de comparación para ver la variación en el rendimiento diagnóstico de la broncoscopia, aunque sí fue notorio que 21 pacientes recibieron manejo antifúngico previo y solo en 7 de ellos la broncoscopia fue de utilidad lo que conlleva mayor relevancia al ser la infección por hongos el principal aislamiento obtenido.

La tasa de complicaciones reportadas en otros estudios ha sido muy variable, en este estudio no se reportó ninguna complicación relacionada a la broncoscopia, aunque cabe destacar que en ningún caso se realizó toma de biopsia por broncoscopia por lo que solo podemos concluir que la broncoscopia con lavado bronquioalveolar es un procedimiento seguro en este grupo de pacientes.

## CONCLUSIONES

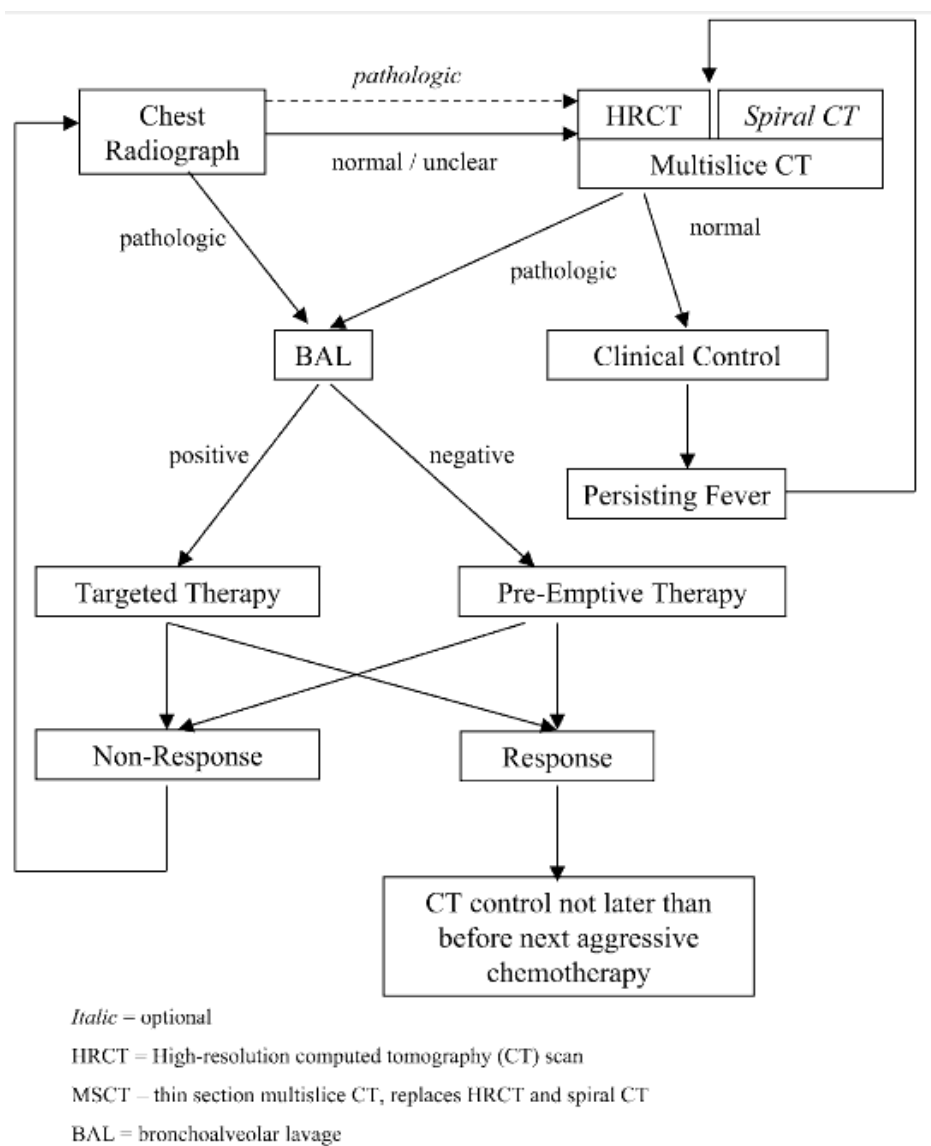
La broncoscopia es un procedimiento útil y seguro en pacientes con neutropenia grave e infiltrados pulmonares, demostrando mayor utilidad en los casos en que se sospeche infección por hongos la cual se sabe tiene una alta mortalidad. Deben de realizarse mas estudios para aclarar diversas cuestiones como la utilidad y seguridad del cepillado bronquial y biopsia transbronquial, el rendimiento diagnóstico al realizarse la toma de muestra en estadios iniciales de la infección y sin el uso previo de antibióticos, la utilidad de desescalar el manejo antibiótico en base a los aislamientos y la utilidad de tomar muestras de control mediante broncoscopia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, Raad I, Rolson K, Young JA, Wingard J. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56-e93.
2. Brown AE. Neutropenia, fever, and infection. *Am J Med* 1984; 76:421.
3. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med* 2007; 146:486.
4. Peikert T, Rana S, Edell E. Safety, diagnostic yield, and therapeutic implications of flexible bronchoscopy in patients with febrile neutropenia and pulmonary infiltrates. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(11):1414-1420.
5. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H, Heussel C, Kiehl M, Lorenz J. Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Hematol* 2003;82:S118-S126.
6. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:26.
7. Prasoon J, Sunder S, Yvonne M, Arroliga A, James K, Stoller M, Atul M. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromise patients with lung infiltrates. *Chest* 2004;125:712-722.
8. American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
9. Baughman. Use of bronchoscopy in the diagnosis of infection in the immunocompromised host. *Thorax* 1994;49:3-7.
10. Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, Bartlett J, Campbell D, Dean N, Dowell S, File T, Musher D, Niederman M, Torres A, Whitney C. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27-S72.
11. Garcia E, Marcos MA, Mensa J. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med* 2004; 164:1807-11.
12. Matthay R, Farmer W, Odero D. Diagnostic fibreoptic bronchoscopy in the immunocompromised host with pulmonary infiltrates. *Thorax* 1997;32:539-545.
13. Whittle, Davis M, Johnson, Leonard, Greening. The safety and usefulness of routine bronchoscopy before stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 1999;24,63-67.
14. Kreides M, Lipson D. Bronchoscopy for atelectasis in the ICU. A case report and review of the literature. *CHEST*
15. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, Pene F, Kouatchet A, Bruneel F, Vincent F, Hamidfar R, Moreau D, Mohammedi I, Epinette G, Beduneau G, Castelain V, de Lassence A, Gruson D, Lemiale V, Renard B, Chevret S, Schlemmer B. Diagnostic

- bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. *Crit Care Med* 2008;36(1);100-107
16. Gruson D, Hilbert G, Valentino R, Vargas F, Chene G, Bebear C, Allery A, Pigneux A, Gbikbi-Benissan G, Cardinaud JP. Utility of fiberoptic bronchoscopy in neutropenic patients admitted to the intensive care with pulmonary infiltrates. *Crit Care Med* 2000;28(7);2224-2230.
  17. Lazzarini-de-Oliveira, Arantes AA, Caiuby MJ. Usefulness of routine investigation of fungal infections through bronchoscopy in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a general hospital, reference to AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999;32(3);255-261
  18. Villuendas M, Remacha MA, Echávarri B, Lezcano MA, Omeñaca M, Arazo P, Bello S. Pneumonia diagnosed with bronchoscopy in HIV-positive patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;14(5);314-316.
  19. Ninane V. Radiological and invasive diagnosis in the detection of pneumonia in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(2);91-92
  20. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombert MC, Regnier B, Wolff M. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998;26(2);198-199
  21. Dąbrowska M, Krenke R, Domagala-Kulawik J, Zukowska M, Gornicka B, Bogdan J, Chazan R. The role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnostic algorithm of solitary pulmonary nodule. *Pneumonol Alergol Pol* 2006;74(1);16-20.

## ANEXOS



Anexo 1. Algoritmo para el manejo de pacientes con neutropenia profunda, fiebre e infiltrados pulmonares.





**PAPEL DE LA BRONCOSCOPIA FLEXIBLE EN PACIENTES CON NEUTROPENIA GRAVE Y FIEBRE E INFILTRADOS PULMONARES EN PACIENTES DEL INCMNSZ**

**HOJA DE RECLECCIÓN DE DATOS**

#: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_ Dx de base: \_\_\_\_\_ Sexo: M F Edad: \_\_\_\_\_

Causa de neutropenia: (1) Hematológico (2) QT (3) TMO (3) Infecciosa: \_\_\_\_\_ (4) Fármacos: \_\_\_\_\_ (5) Otros: \_\_\_\_\_

IMAGEN: (1) TC PATRON **(1) FOCAL: (1.1) Nódulo, (1.2) Segmentario, (1.3) Lobar** **(2) DIFUSO: (2.1) NODULAR Unilat, (2.2) Nodular bilateral, (2.3) Intersticial Unilat, (2.4) Intersticial bilateral**

(2) RX PATRON **(1) FOCAL: (1.1) Nódulo, (1.2) Segmentario, (1.3) Lobar** **(2) DIFUSO: (2.1) NODULAR Unilat, (2.2) Nodular bilateral, (2.3) Intersticial Unilat, (2.4) Intersticial bilateral**

Tx PREVIO: (1) Si (1.1) <48HRS; (2.1) >48HRS #Antibióticos: (1) 1 ABX (2) 2 ABX (3) 3 ABX OTROS: (1) Antif(ungico (2) Antiviral (3) Ambos (2) No

CAMBIO EN EL TX: (1) SI (1.1) Agregó (2.2) Retiro APACHE: \_\_\_\_\_ PORT (1) I (2) II (3) III (4) IV (2) NO

CULTIVOS:

|          | ESPUTO | AET | LBA | CEPILLADO | BIOPSIA |
|----------|--------|-----|-----|-----------|---------|
| GERMENES |        |     |     |           |         |
|          |        |     |     |           |         |
|          |        |     |     |           |         |

Hallazgos macroscópicos: \_\_\_\_\_

Hallazgos microscópicos: \_\_\_\_\_

COMPLICACIONES: (1) ANESTÉSICOS (2) SANGRADO (3) NEUMOTÓRAX (4) ARRITMIAS (5) HIPOXEMIA SEVERA (6) FALLA A EXTUBACIÓN (7) OTROS