



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE LAS BIOPSIAS  
PULMONARES REALIZADAS EN UN HOSPITAL PEDIATRICO DE  
TERCER NIVEL**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

**NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA

**DRA. LAURA GARCÍA SALDAÑA**

UMAE Hospital de Pediatría CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Email: laure0506@hotmail.com. Teléfono: 3316990941

**TUTORES**

**DRA. ALICIA RODRIGUEZ VELASCO**

Médico Adscrito al servicio de Patología

UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, México D.F.

Tel. 56276900 Ext. 22350

**DRA. MARIA ELENA YURIKO FURUYA MEGURO**

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, UMAE Hospital de

Pediatría "Silvestre Frenk Freund", CMN Siglo XXI, IMSS

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, México D.F.

Tel. 56276900 Ext. 22288



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.

**ASESOR METODOLOGICO**

**DR. MARIO HUMBERTOVARGAS BECERRA**

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, UMAE Hospital de  
Pediatria “Silvestre Frenk Freund”, CMN Siglo XXI, IMSS  
Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, México D.F.  
Tel. 56276900 Ext. 22288

**COLABORADORES:**

**DRA. LAURA PATRICIA THOMÉ ORTÍZ**

Jefe del Servicio de Neumología, Inhaloterapia, Fisiología Pulmonar y Endoscopia, UMAE  
Hospital de Pediatria “Silvestre Frenk Freund”, CMN Siglo XXI, IMSS  
Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, México D.F.  
Tel. 56276900 Ext. 22289

## ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	4
ANTECEDENTES .....	6
INTRODUCCIÓN.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	15
PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	15
JUSTIFICACIÓN .....	15
OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	16
OBJETIVO PRINCIPAL .....	16
OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	16
HIPÓTESIS .....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
TIPO DE ESTUDIO: .....	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN: .....	17
CRITERIOS DE EXCLUSION: .....	17
CRITERIO DE ELIMINACIÓN:.....	17
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	17
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES: .....	18
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	22
ANÁLISIS DE DATOS.....	22
FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS.....	23
RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS, FINANCIEROS:.....	23
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	24
RESULTADOS .....	25
DISCUSIÓN .....	32
CONCLUSIONES.....	36
BIBLIOGRAFIA .....	38
ANEXOS .....	38

## RESUMEN ESTRUCTURADO

Correlación clínico-patológica de las biopsias pulmonares realizadas en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención.

*Dra. Laura García Saldaña, Dra. Alicia Rodríguez Velasco, Dra. María Elena Yuriko Furuya Meguro, Dr. Mario Humberto Vargas Becerra, Dra. Laura Patricia Thomé Ortíz, Servicio de Neumología, Inhaloterapia, Fisiología Pulmonar y Endoscopia y Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, UMAE Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund", CMN Siglo XXI, IMSS.*

**INTRODUCCIÓN.** La biopsia pulmonar en el paciente pediátrico con indicaciones precisas es una herramienta diagnóstica de probada utilidad. En nuestro hospital no hay estudios que evalúen la correlación del diagnóstico clínico en base al historial médico, exploración física e imagen y su correlación con el diagnóstico patológico en los pacientes con patología pulmonar con evolución tórpida; sin precisión diagnóstica, en quienes no se logra tener un diagnóstico con métodos convencionales; o en seguimiento de patología y complicaciones neoplásicas.

**OBJETIVOS.** Conocer la correlación clínica-patológica en material de biopsias pulmonares realizadas en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio comparativo, transversal analítico, retrolectivo. En la UMAE, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freud" de CMN S. XXI. Se revisaron los expedientes de pacientes que tenían hoja de informe de "Reporte de Patología", con diagnóstico de patología pulmonar; se evaluó edad del paciente al momento del diagnóstico anatomopatológico, tejido analizado; diagnósticos clínico y anatomopatológico así como el tratamiento recibido posterior a éste último.

Los resultados se analizaron con estadística descriptiva: mediana, máximos y mínimos para las variables de intervalo, frecuencias y porcentajes en las variables categóricas. La asociación de los diagnósticos clínico y anatomopatológico se evaluó con el coeficiente de concordancia de Kappa.

**RESULTADOS.** Durante el período estudiado de 5 años; se identificaron un total de 62 pacientes sometidos a estudio anatomopatológico (biopsia pulmonar); de los cuales más de un paciente requirió de la realización de una o más biopsias por la dificultad que planteó el diagnóstico y/o la mala evolución clínica, por lo tanto hubo un total de 83 biopsias realizadas en este período encontrando que en el grupo de enfermedades neoplásicas con metástasis pulmonares se observó la mayor correlación con un índice de Kappa de 0.80, seguida de la patología intersticial con un índice de Kappa de 0.77, patología infecciosa con índice de Kappa de 0.57 y referente a la patología inflamatoria y misceláneas la concordancia fue de 0 y -0.16, respectivamente.

**DISCUSIÓN.** La decisión para indicar la realización de la biopsia pulmonar fue en pacientes con dificultad para llegar a un diagnóstico y se basó en la probabilidad de que dicho procedimiento pudiera otorgar información o bien una causa específica ya que en la literatura se reporta que esta ha llegado al diagnóstico en 98% de los casos dependiendo de la patología y en nuestro hospital los pacientes que se sometieron a la biopsia pulmonar existió correlación clínico-patológica en 82% de todos los grupos de patologías estudiadas. El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar la correlación clínico-patológica de las biopsias pulmonares realizadas en esta unidad de tercer nivel en los últimos 5 años encontrando que de 62 pacientes y un total de biopsias de 83; el grupo de enfermedades neoplásicas con metástasis pulmonares es en el que se observó la mayor correlación.

**CONCLUSIONES.** Existió una buena correlación entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico anatomopatológico de las biopsias pulmonares que fueron realizadas en este hospital en un período de 5 años con un índice de Kappa de 0.57 a 0.80; siendo mayor en el grupo de patología tumoral (metástasis pulmonares) y al hacer el análisis del grupo de patología inflamatoria y las misceláneas la concordancia fue mala; 0 y -0.16, respectivamente. Lo anterior hace de la biopsia pulmonar un procedimiento necesario para establecer el diagnóstico en las patologías pulmonares complejas y con inadecuada evolución clínica y radiológica y conocer la correlación clínico-patológica de las biopsias realizadas en nuestro hospital hace de ésta una herramienta válida y confiable para llegar al diagnóstico.

## ANTECEDENTES

### INTRODUCCIÓN

Un problema que representa un reto diagnóstico para el neumólogo pediatra es el del niño referido por síntomas respiratorios de larga evolución o con frecuentes recidivas, cuyo diagnóstico y tratamiento no ha sido posible fundamentar.<sup>(1)</sup>

La ruta diagnóstica de estos pacientes dependerá de la sospecha fundada basada en los antecedentes, la sintomatología clínica y la exploración física. En un pequeño porcentaje de niños, en particular en aquellos que cursan con un patrón imagenológico pulmonar difuso y con evolución tórpida; o en los que se desea descartar malignidad, es necesario además de los métodos convencionales valorar la posibilidad de realizar una biopsia pulmonar.<sup>(2)</sup>

Éste recurso diagnóstico no es una decisión de primera instancia en el proceso diagnóstico ya que es invasivo, doloroso, requiere de hospitalización y exige un grupo capacitado y experimentado para su realización. La decisión de indicar o no éste procedimiento debe basarse en la probabilidad de que otorgue información específica; esclarezca la etiología del padecimiento, su topografía en el marco de la histología pulmonar; su extensión, la gravedad y/o agresividad. En base a esta información se podrá otorgar una terapéutica adecuada y en algunos casos suspender otras medidas que lejos de ayudar empeoren el problema o no sean realmente benéficas.<sup>(2)</sup>

En el paciente con neumopatía crónica, la biopsia pulmonar sirve para determinar el territorio estructural en el que se concentra el daño: bronquios pequeños y bronquiolos, intersticio alveolar, luz alveolar y vasculatura.<sup>(2) (3)</sup> Esta información orienta hacia la etiología exógena (inmunoalérgica, infecciosa) o endógena (autoinmune, metabólica, malformación, displásica, malignidad, etc.).

En la enfermedad intersticial en los niños (EIN) la biopsia pulmonar tiene un lugar preponderante, ésta entidad difiere a la del adulto y abarca un grupo heterogéneo de trastornos respiratorios infrecuentes y crónicos, particularmente en los menores de 2 años de edad, e incluye anomalías del desarrollo y problemas inmunológicos, asociadas a un pobre intercambio de gases a nivel pulmonar.<sup>(3) (4)</sup> Las características típicas de la EIN son disnea e hipoxemia con presencia de patrón

pulmonar difuso en la radiografía o tomografía computarizada de tórax; la biopsia pulmonar es la técnica de elección para el diagnóstico definitivo.<sup>(4)</sup> No existe un acuerdo general sobre cuándo realizarla; ésta decisión debe ser individualizada y depende de la gravedad y velocidad de progresión de los síntomas y signos clínicos y de los hallazgos radiológicos; no debe ser retrasada a menos que el resto de las pruebas hayan proporcionado el diagnóstico.<sup>(5)</sup> Otro grupo en donde cobra relevancia la biopsia pulmonar es en los pacientes inmunodeprimidos en quienes en general se tiende a ser más agresivo para poder identificar infecciones oportunistas o enfermedad pulmonar intersticial relacionada a fármacos.<sup>(5) (6)</sup> Se recomienda como un método rápido y preciso para obtener el diagnóstico en los casos en que el lavado broncoalveolar no es diagnóstico o cuando se considera poco probable que éste otorgue algún resultado que sirva para dirigir el tratamiento.<sup>(7)</sup>

Naiditch *et al* determinaron la utilidad de la biopsia pulmonar en estos pacientes y evaluaron los riesgos y beneficios del procedimiento; en alrededor del 50% de los casos se determinó la etiología y orientó el tratamiento y los riesgos observados fueron mínimos.<sup>(7)</sup>

Para que la biopsia sea útil el tejido debe ser representativo del problema. La situación ideal es la biopsia efectuada por un cirujano de tórax con experiencia quirúrgica y neumológica, que conozca al paciente y esté percatado de las posibilidades diagnósticas. La experiencia en la evaluación transquirúrgica del pulmón y de los posibles procesos patológicos que lo afectan lo llevarán a tomar un tejido representativo en calidad y cantidad y sabrá cuándo estará indicado apartar tejido para cultivos y estudios especiales.<sup>(3) (5)</sup> La situación ideal es que la comunicación entre el grupo clínico, el que toma la biopsia y los patólogos que la interpretan sea amplia y oportuna de tal suerte que se optimice el tejido que se obtiene con tan complejo procedimiento.<sup>(3)</sup>

## **INDICACIONES**

En general, la biopsia pulmonar en niños está indicada en neumopatía aguda progresiva (no infecciosa), neumopatía crónica bilateral y difusa, neumopatía



crónica intersticial en el recién nacido y en el lactante menor, enfermedad obstructiva crónica de la vía aérea pequeña, neumopatía aguda en el paciente inmunosuprimido, hipertensión pulmonar de causa no determinada, sospecha de vasculitis y hemorragia pulmonar, lesiones nodulares localizadas, evaluación de rechazo en trasplantes. <sup>(2) (3) (5) (7)</sup>

## CONTRAINDICACIONES

En el caso de la biopsia pulmonar abierta por toracotomía las contraindicaciones son esencialmente de tipo quirúrgico. El paciente tiene que estar en condiciones clínicas y de laboratorio que garanticen sobrellevar el procedimiento quirúrgico con el menor riesgo posible. <sup>(3)</sup> La biopsia está contraindicada en el estadio terminal (patrón en panal de abejas) sin áreas de enfermedad activa, además de las contraindicaciones habituales de toda biopsia pulmonar. <sup>(8)</sup>

La biopsia pulmonar transbronquial está contraindicada en padecimientos intersticiales crónicos, ya que su valor discriminativo en estas situaciones es limitado. <sup>(8) (9)</sup>

## TÉCNICAS

Existen varios tipos de biopsia pulmonar y cada una tiene sus ventajas y desventajas:

**Biopsia a cielo abierto.** Permite obtener el tejido más representativo. Es un procedimiento quirúrgico doloroso y costoso, requiere de pericia para practicarla y para interpretarla. Se practica en un paciente bien estudiado, no es repetible y el tejido debe optimizarse. Suele hacerse a través de una toracotomía limitada o una minitoracotomía; el cirujano es el responsable en la selección del tejido. La llingula puede no reflejar el estado del proceso patológico en el resto del tejido pulmonar, sin embargo hay estudios que respaldan que tiene un rendimiento equivalente al de otros sitios anatómicos en lo que respecta a diagnóstico, valor terapéutico y supervivencia. <sup>(3) (9)</sup>

Se ha estimado que el tamaño ideal de la biopsia es de 3 x 3 cm cuidando no traumatizar la muestra. <sup>(3)</sup> El tejido más útil será el que refleje la naturaleza y el

grado de daño tisular, debiéndose evitar tanto las zonas mínimamente afectadas así como las de daño avanzado, ya que ambas pudieran mostrar cambios inespecíficos y no dar información sobre el proceso patológico.

**Biopsia por toracoscopia video-asistida.** Procedimiento menos invasivo y traumático que la biopsia abierta (sólo se hacen tres incisiones pequeñas en la pared torácica). Sus desventajas son que se examina un pulmón colapsado, que el cirujano se limita a lo visualmente perceptible de la superficie pulmonar y carece de la información que da la palpación directa para identificar zonas de consolidación.<sup>(3)</sup>

**Biopsia transbronquial.** A través de broncoscopia se toma una muestra por punción a través de la pared bronquial para obtener tejido pulmonar peribronquial. Es un procedimiento bien sistematizado en adultos, pero menos usado y con más complicaciones posibles en niños ya que es una biopsia a ciegas e implica la perforación del bronquio para alcanzar el parénquima pulmonar. Es de gran aplicación en la patología pulmonar aguda, con sospecha de etiología infecciosa; con menor utilidad en la enfermedad intersticial, ya que sólo toma muestras de la proximidad de las estructuras bronquiales. Está indicada en la enfermedad difusa aguda, en pacientes inmunocomprometidos y para evaluar los cambios del pulmón trasplantado.<sup>(3)(7)</sup>

**Biopsia percutánea con aguja gruesa y punción.** Se utiliza, principalmente, para evaluar lesiones nodulares ante la sospecha de neoplasia. En éste sentido vale la pena mencionar que la realización de biopsia pulmonar en una lesión nodular tiene poca aplicación en niños, porque las neoplasias primarias de pulmón son raras en ellos. En lesiones nodulares aisladas donde se sospecha un proceso neoplásico, puede recurrirse a una biopsia por punción orientada por estudios de imagen. Las metástasis de un cáncer primario conocido, son una situación frecuente en nuestro medio. En niños este procedimiento se pone en práctica principalmente en metástasis de sarcoma osteogénico que han recibido

quimioterapia y en lesiones de origen infeccioso, a menudo por oportunistas o gérmenes no habituales. <sup>(3)</sup>

## **MANEJO DEL TEJIDO**

En cuanto al manejo de las muestras; son varios los aspectos que se deben considerar:

**1) Estudio microbiológico.** Esto sólo puede hacerse con el tejido fresco y lo ideal es que una muestra para este efecto se tome directamente en el quirófano, se maneje de la manera apropiada y se lleve al laboratorio de microbiología de inmediato. Otra modalidad es que el patólogo reciba el tejido en fresco y en condiciones estériles de curso a este procedimiento. <sup>(3)</sup>

### **2) Estudio anatomopatológico.**

**Fijación.** Una vez obtenido el tejido que será sometido al proceso anatomopatológico, el espécimen debe enviarse de inmediato y en fresco al servicio de Patología, el patólogo tomará a su vez los fragmentos del espécimen si así se considera necesario para los procesos de microscopía electrónica, mismo que se fija en glutaraldehído y para inmunofluorescencia que se lleva a cabo en tejido fresco congelado. Como el tejido se colapsa durante el procedimiento quirúrgico, se recomienda que para mantener la arquitectura del tejido durante el proceso de fijación la muestra se perfunda con formol, con aguja calibre 26, para favorecer la insuflación, así se podrán valorar adecuadamente el intersticio, los alveolos y el lecho microvascular. Desafortunadamente este procedimiento no está muy difundido en los servicios de patología y pocas veces se lleva a cabo. La fijación permite que el tejido adquiera una consistencia apropiada para seccionarlo sin distorsionarlo. Los cortes deben hacerse con una hoja de bisturí, de buen filo, no mayores de 3mm de espesor y siempre el tejido debe manejarse con delicadeza. <sup>(2) (3)</sup>

**Histoquímica (Tinciones de rutina).** Es frecuente que diversas tinciones especiales aporten información útil y hasta indispensable que complementa al

examen del tejido teñido con hematoxilina y eosina. En procesos inflamatorios, potencialmente infecciosos, la serie de tinciones puede incluir una para bacilos ácido alcohol resistentes (Ziehl Neelsen o equivalentes), tinciones para levaduras y hongos (PAS, Grocott, metenamina de plata) y para bacterias (Gram, Giemsa, Warthin Starry).

En procesos crónicos potencialmente fibrosantes, las tinciones de elección deben incluir tinciones para tejido fibroso; tricrómica como Masson; tinciones para membranas basales; y para destacar material extraño y poblaciones celulares particulares (ácido peryódico de Schiff o PAS); para examinar con detalle las características del daño vascular e identificar contornos de estructuras que pueden haberse obliterado por el proceso patológico se usan tinciones para fibras elásticas (Verhoeff van Gieson). En determinados casos, pueden ser necesarias tinciones para hemosiderina (Perl).<sup>(3)</sup>

**3) Estudios especiales de anatomía patológica.** Aunque la mayoría de los problemas diagnósticos de la biopsia pulmonar se resuelven con los procedimientos habituales de tejido fijado en formol e incluido en parafina y con los recursos de histoquímica de uso común, la selección de tejido para microscopia electrónica (una muestra muy pequeña suele ser suficiente) puede aportar información valiosa y que no es totalmente subsanable si se lleva a cabo con tejido ya fijado de manera rutinaria e incluido en parafina. Otros procedimientos de indicación excepcional y por ello en sí excepcionales son los estudios con inmunofluorescencia, microscopia electrónica de barrido o el análisis bioquímico o molecular, que pueden verse enormemente limitados si no se toman las medidas oportunas en el momento de la recepción del tejido.<sup>(2)(3)</sup>

## **INTERPRETACIÓN**

**Consideraciones generales.** La interpretación de la biopsia pulmonar, como las de todos los órganos, empieza con un examen macroscópico cuidadoso del tejido. y una secuencia lógica de análisis, examinando consciente y explícitamente,

bronquios y bronquiolos, paredes alveolares, luz alveolar, tabiques interlobulares, arterias, microvasculatura, venas, linfáticos y pleura. Conservar una secuencia personal constante evita pasar por alto cambios que pueden ser importantes al distraerse con los más llamativos. <sup>(3)</sup>

## **COMPLICACIONES**

Las complicaciones de la biopsia pulmonar son menores. El postoperatorio es doloroso y pueden presentarse grados leves de neumotórax que se resuelve espontáneamente o con la aplicación de un sello pleural. No suelen presentarse complicaciones infecciosas y/o hemorrágicas. <sup>(3) (8)</sup>

## **CORRELACION CLÍNICO-PATOLÓGICA Y SUS APORTACIONES**

Correlación se define como la correspondencia o relación recíproca entre dos o más cosas o series de cosas. <sup>(10)</sup> En el caso de la correlación entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico patológico de las biopsias de pulmón existen pocos estudios que analizan este aspecto, son primordialmente en adultos y en casos de autopsia. <sup>(11) (12) (13) (14)</sup>

Además se sustenta la evidencia de su utilidad al proporcionar información relevante útil al clínico para la toma de decisiones. <sup>(7) (15)</sup> Una de estas decisiones es el cambio en la terapia que se define como la adición o sustracción de uno o más fármacos o la interrupción temprana del soporte vital agresivo en los pacientes que fallecieron.

La revisión de la literatura nos presenta estudios similares como el de Canzian, M. y cols. quienes revisaron 63 biopsias pulmonares de pacientes adultos, y compararon los hallazgos clínicos con los patológicos. En esta serie el diagnóstico preoperatorio cambió en el 59% de los casos y sus resultados determinaron modificaciones terapéuticas en el 65% de los pacientes. <sup>(12)</sup> Yung, Ch. y cols. examinaron la experiencia de la realización de biopsias quirúrgicas de pulmón en 196 pacientes adultos consecutivos durante un período de 7 años. A las muestras se les tomaron cultivos en búsqueda de hongos, bacterias y micobacterias y se tiñeron con hematoxilina-eosina, Ziehl Neelsen, plata, metenamina, Gram y se

agregaron otras tinciones según fuese el caso. El diagnóstico patológico después de la biopsia pulmonar quirúrgica incluyó la presencia de infección (30,6%), neumonía intersticial o fibrosis (21,9%), daño alveolar difuso (17,3%), neoplasia (13,3%), enfermedades autoinmunes (8,2%) y otros (8,2%). Después de la biopsia quirúrgica de pulmón 165 pacientes (84,2%) tuvieron cambios en su terapia, 124 pacientes (63,3%) tuvieron una mejoría clínica de las condiciones respiratorias y 119 pacientes (60,7%) sobrevivieron hasta el alta hospitalaria. Los pacientes inmunocomprometidos en comparación con los inmunocompetentes mostraron que el diagnóstico de infección fue significativamente mayor ( $p < 0,01$ ) en el primer grupo (41,2% vs 20,2%). No hubo mortalidad directamente relacionada con la realización de la biopsia pulmonar. La tasa de morbilidad quirúrgica fue de 6.6%. En este estudio concluyeron que la biopsia pulmonar a cielo abierto es una herramienta de diagnóstico segura y precisa para el estudio de enfermedad pulmonar difusa. Para una gran parte de los pacientes la mejoría clínica puede lograrse e incrementarse con el cambio de la terapia y/o su continuación después de la biopsia quirúrgica de pulmón. La biopsia debe ser considerada de manera pronta en pacientes con patología pulmonar difusa sin diagnóstico preciso especialmente cuando la condición respiratoria esté deteriorada. <sup>(8)</sup>

Guerin, C. *et al* evaluaron la tasa de daño alveolar difuso en las biopsias de pulmón realizadas en pacientes de terapia intensiva con diagnóstico clínico de síndrome de insuficiencia respiratoria no resuelta. Se concluyó que el daño alveolar difuso estaba presente en la mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda no resolutive y su frecuencia no era diferente en los tres estadios del mismo; por lo tanto no recomendaron el uso de esteroides de manera sistemática. <sup>(16)</sup>

Kao, C, *et al* investigaron la seguridad y los efectos clínicos de la biopsia pulmonar a cielo abierto en pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de dificultad respiratoria aguda en estadio temprano (con menos de una semana de intubación endotraqueal) con sospecha de causa no infecciosa. Todas las biopsias realizadas proporcionaron el diagnóstico específico con un rendimiento diagnóstico del 100%. No hubo mortalidad relacionada con la cirugía y concluyeron que la realización de

la biopsia pulmonar en este grupo de pacientes es útil en la fase temprana para intervenciones en el tratamiento. <sup>(17)</sup>

Por igual, Almotairi, A. *et al* evaluaron si la biopsia pulmonar ofrece la información necesaria que influya en el manejo del paciente críticamente enfermo con falla respiratoria grave, los resultados adversos después del procedimiento y el beneficio asociado con la administración de esteroides. El diagnóstico histopatológico más común, como en la mayoría de las series fue daño alveolar difuso en 32% de los casos. El rendimiento diagnóstico de la biopsia de pulmón a cielo abierto fue de 68% pues 52 pacientes tenían un diagnóstico patológico distinto de daño alveolar difuso. A siete de los 9 pacientes con diagnóstico de VIH se les había realizado broncoscopia con lavado broncoalveolar y un paciente tenía una biopsia transbronquial con resultado de parénquima pulmonar normal. Todos los estudios citológicos de dichos lavados broncoalveolares fueron negativos. Después de daño alveolar difuso, la enfermedad pulmonar intersticial fue la categoría histológica más frecuente. Concluyeron que la biopsia pulmonar abierta es útil en estos pacientes pero a diferencia del estudio previo se observó que la administración de esteroides posterior al diagnóstico histopatológico se asoció con una mejoría en la supervivencia hospitalaria aguda. <sup>(18)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las patologías pulmonares localizadas y difusas de difícil diagnóstico con métodos convencionales de estudio pueden comprometer la vida del paciente a corto o mediano plazo principalmente cuando la enfermedad no es común y en cuyo caso se requiere de un diagnóstico definitivo para iniciar un tratamiento adecuado en el menor tiempo posible. La biopsia pulmonar es el método definitivo para establecer el diagnóstico y por lo tanto apoyar en el manejo de éstos pacientes.

En instituciones especializadas en neumología pediátrica, el entrenamiento de neumólogos y patólogos sugiere que el grado de certeza diagnóstica sea significativo, sin embargo en México, hasta el momento, no se han realizado estudios en niños que permitan definir qué grado de concordancia real tiene el estudio clínico respecto al diagnóstico definitivo dado por patología en las enfermedades pulmonares pediátricas en general.

Actualmente se desconoce cuál es la correlación entre el diagnóstico clínico de las patologías pulmonares que ameritaron la realización de biopsia pulmonar en comparación con el diagnóstico patológico en el Departamento de Neumología, Inhaloterapia, Fisiología pulmonar y Endoscopia y la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, de nuestro Hospital, por lo que es imperioso determinar el grado de certeza diagnóstica de este procedimiento. Lo anterior ponderó el valor de esta herramienta diagnóstica.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la correlación entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico patológico de las biopsias pulmonares en el Hospital de Pediatría S XXI ?

## **JUSTIFICACIÓN**

El departamento de Neumología, Inhaloterapia, Fisiología Pulmonar y Endoscopia del Hospital de Pediatría CMN S XXI es un centro de referencia para la atención de las patologías pulmonares de difícil diagnóstico, evolución insidiosa y con falta de respuesta a tratamientos convencionales. Frecuentemente se requiere de



métodos diagnósticos no invasivos o mínimamente invasivos, y/o la toma de tejido mediante la realización de biopsia pulmonar para el diagnóstico definitivo. No se ha analizado el grado de correlación clínico-patológica de dicho procedimiento.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Conocer la correlación que existe entre el diagnóstico clínico y patológico de las biopsias pulmonares realizadas en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Conocer las indicaciones para la realización de biopsia pulmonar.
2. Determinar cuáles fueron las patologías clínicas que indicaron la toma de biopsia.
3. Conocer el abordaje quirúrgico mediante el cual se obtuvieron las biopsias pulmonares.
4. Conocer el tipo de tejido analizado.
5. Definir si el resultado de la biopsia determinó un cambio de conducta diagnóstica - terapéutica.
6. Conocer las complicaciones

## **HIPÓTESIS**

La correlación clínica-patológica de las biopsias realizadas es mayor a 80%.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio se realizó en el Servicio de Neumología, Inhaloterapia, Fisiología Pulmonar y Endoscopia y en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, UMAE Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund", CMN Siglo XXI, IMSS; un hospital de tercer nivel del IMSS, mediante el análisis de la hoja de Informe de Estudio de Patología y Citología (anexo1), el expediente físico y el

electrónico de pacientes sometidos a biopsia pulmonar durante el periodo comprendido de enero de 2011- diciembre de 2016.

#### **TIPO DE ESTUDIO:**

Transversal analítico, retrospectivo, retrolectivo.

#### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

##### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Pacientes pediátricos de cualquier sexo y edad.
2. Sometidos a realización de biopsia pulmonar.
3. Con hoja de Informe de Estudio de Patología y Citología.
4. Con datos completos de las variables a analizar en su expediente clínico.

##### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

Información insuficiente en el expediente, muestras patológicas de malformaciones pulmonares.

##### **CRITERIO DE ELIMINACIÓN:**

1. Pacientes sometidos a biopsia, con reporte de muestra insuficiente (estos pacientes no se incluyeron en el análisis de correlación, pero si se tomaron en cuenta para definir la cantidad de muestras insuficientes reportadas en el total de biopsias).

#### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Muestra no probabilística a conveniencia. Se incluyeron todos los pacientes en quienes se realizó biopsia pulmonar independientemente del abordaje o método de realización de la mismas en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, con hoja de Informe de Estudio de Patología y Citología de enero de 2011 a diciembre de 2016.

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Definición de las variables				
Variable	Definición conceptual	Definición Operativa	Escala de medición	Tipo de variable
Sexo	Variabilidad fenotípica que divide a los seres humanos: hombre o mujer.	Definición acorde a lo expresado en el expediente clínico.	1: Masculino 2: Femenino	Nominal Dicotómica.
Edad al momento de la biopsia	Periodo de tiempo desde al nacimiento hasta el diagnóstico patológico.	Edad reportada en hoja de reporte de patología.	Años, meses y días cumplidos.	Cuantitativa, de intervalo, continua.
Diagnóstico clínico	Diagnóstico realizado por el clínico tomando en cuenta estudios de imagen y sintomatología.	Diagnóstico previo a la cirugía, relacionado a la toma de biopsia	Diagnóstico referido en expediente.	Nominal
Indicación de la biopsia	Razón que motivo la realización de biopsia pulmonar	Indicación de biopsia pulmonar	1.Diagnóstico 2.Falta de respuesta a tratamiento 3.Mala evolución	Nominal
Tiempo de evolución	Período comprendido entre el inicio de los síntomas y la decisión de realizar biopsia pulmonar.	Tiempo que ha transcurrido entre el inicio de los síntomas y la biopsia pulmonar.	Días.	Cuantitativa, continua.
Abordaje quirúrgico	Tipo de cirugía realizada.	Cirugía realizada	1.Abierta 2.Toracoscopia 3.Tranbronquial 4.Transtorácica	Nominal
Tipo de tejido analizado	Parte del pulmón en donde se realice la toma de biopsia acorde a su situación anatómica.	Lóbulo, segmento o región pulmonar biopsiado referido en hojas de patología y cirugía.	1.LSD 2.LM 3.LID 4.LSI 5.LLI 6.Pleura 7.Bronquio 8.Vaso 9.Ganglio	Nominal

Complicaciones	Problema médico que se presenta durante el curso de la realización de la biopsia pulmonar.	Evento esperado o no que representa morbimortalidad durante o posterior a la biopsia pulmonar.	1.Sangrado. 2.Neumotórax. 3.Infección.	Nominal
Hallazgos patológicos				
Diagnóstico patológico principal	Diagnóstico realizado por un especialista en anatomía patológica, tomando en cuenta las características histológicas de la lesión, relacionado con la indicación de la toma de biopsia.	Diagnóstico revisado por el servicio de patología de las piezas quirúrgicas. (Dra. Alicia Rodríguez Velasco)	Diagnóstico patológico referido en expediente.	Nominal
Correlación entre diagnóstico clínico y el patológico.	Relación entre el diagnóstico clínico y el patológico.	Relación entre el diagnóstico clínico indicado en el expediente clínico y el patológico mencionado en la hoja de reporte de patología y corroborado por patología.	1: Sí 2: No	Nominal, dicotómica
Cambio en la conducta diagnóstica	Modificación del protocolo de estudio posterior a resultados de biopsia pulmonar.	Suspensión o indicación de otros métodos diagnósticos una vez que se tuvo el diagnóstico por biopsia.	1.Si 2.No	Nominal

Cambio en conducta terapéutica.	Modificación en tratamiento recibido una vez que se tuvo diagnóstico patológico.	Medicamentos o intervención terapéutica posterior a biopsia pulmonar y resultados.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Destete ventilatorio</li> <li>2. Indicación de esteroides</li> <li>3. Indicación de antibióticos</li> <li>4. Indicación de antifímicos</li> <li>5.Indicación de antifúngicos</li> <li>6.Quimioterapia</li> <li>7.Radioterapia</li> <li>8.Suspensión de esteroides</li> <li>9.Suspensión de antibióticos</li> <li>10. Suspensión de antifímicos</li> <li>11.Suspensión de antifúngicos</li> <li>12. Suspensión de quimioterapia</li> <li>13.Suspensión de radioterapia.</li> <li>14.Ninguna</li> <li>15.Otros</li> </ol>	Nominal
---------------------------------	--	--	---	---------

**LSD: lóbulo superior derecho, LM: lóbulo medio, LID: lóbulo inferior izquierdo, LSI: lóbulo superior izquierdo, LII: lóbulo inferior izquierdo, P: Pleura, V: Vaso, G: Ganglio**

### Variables confusoras.

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Tipo de variable
Patólogos que revisan las biopsias pulmonares.	Personal capacitado para el análisis de las piezas patológicas.	Médico patólogo con experiencia y conocimiento de la anatomía y patología pulmonar y pleural para poder emitir un diagnóstico.	1.Si 2.No	Nominal
Comunicación y sesión del caso del paciente entre neumología o el servicio tratante y el servicio de cirugía.	El caso del paciente se revisó entre el servicio tratante y el personal quirúrgico que realiza la biopsia.	El médico cirujano exploró al paciente, revisó el historial radiológico y comentó el caso con el neumólogo para decidir el mejor sitio anatómico para realizar la biopsia pulmonar.	1.Si 2.No	Nominal
Cantidad de tejido biopsiado.	Muestra suficiente para ser evaluada en el servicio de patología.	Muestra adecuada en calidad y cantidad para poder ser analizada por el patólogo y se puede emitir un diagnóstico patológico.	1.Si 2.No	Nominal

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Una vez autorizado el presente protocolo con número de registro R-2016-3603-7; se revisaron las hojas de reporte de Informe de Estudio de Patología y Citología (anexo1) de los casos con realización de biopsia pulmonar; el médico patólogo participante (ARV), verificó los hallazgos patológicos. Se revisaron los expedientes electrónicos y físicos para corroborar las variables analizadas.

Se llenaron las hojas de recolección de datos (anexo2).

## **ANALISIS DE DATOS**

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la naturaleza de las variables con el programa Excel® corroborados por el paquete estadístico gratuito de datos R-proyect.

Para las variables de intervalo se realizó comprobación de la normalidad mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk con diferencias significativas por lo que se utilizó mediana y extremos.

Para variable continuas sin distribución normal se utilizó U de Mann-Whitney y para variables cuantitativas prueba exacta de Fisher.

Para las variables categóricas se emplearon frecuencias y porcentajes. La concordancia de los diagnósticos clínico y patológico para cada una de las categorías de patologías pulmonares se evaluó mediante el coeficiente de concordancia de Kappa.

## **FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS**

Se contó con la información suficiente para la realización del estudio.

El presente estudio se realizó con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, Título Segundo, Capítulo I: artículos 20, 21, 22 y 23; Capítulo III: artículos 34, 35, 36, 37 y 38, considerando esta investigación sin riesgo por ser retrospectivo que requirió únicamente de revisión de expedientes. Todos los procedimientos se apegaron a las normas éticas y a la Declaración de Helsinki vigente.

Por ser estudio retrospectivo no se elaboró carta de consentimiento informado o asentimiento. Como norma, previo a la realización de biopsia pulmonar, se explicó detalladamente al familiar (o al paciente en caso de niños escolares y adolescentes) la naturaleza del procedimiento y se solicitó la firma de consentimiento informado.

## **RECURSOS HUMANOS, FISICOS, FINANCIEROS**

Se contó con médico residente de neumología pediátrica para elaboración del proyecto, realización de la base de datos, captura y análisis.

Se contó con tutores para la asesoría de la elaboración del protocolo y de la tesis; revisión de piezas quirúrgicas y material biopsiado por el mismo observador (ARV con más de 20 años de experiencia) así como con asesor metodológico para el análisis conjunto de los datos.

Se utilizaron copias y hojas blancas que fueron proporcionadas por el investigador.



### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD REALIZADA	TIEMPO EN MESES	May-16	Jun-16	Jul-16	Agos-16	Sep-16	Oct-16	Nov-16	Dic-16	Ene-17	Feb-17
BUSQUEDA DE INFORMACIÓN BIBLIOGRÁFICA	REAL		X	X	X						
	PLANEADO	X	X	X							
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	REAL			X	X	X					
	PLANEADO			X	X	X					
REVISIÓN POR COMITÉ DE INVESTIGACION	REAL							X	X		
	PLANEADO						X	X	X		
RECOLECCION DE INFORMACIÓN	REAL						X	X	X		
	PLANEADO						X	X	X		
REALIZACION DE BASE DE DATOS	REAL						X	X			
	PLANEADO					X	X				
ANALISIS ESTADISTICO	REAL								X		
	PLANEADO							X	X		
REPORTE FINAL	REAL										X
	PLANEADO									X	

## RESULTADOS

Durante el período estudiado de 5 años; se identificaron un total de 62 pacientes sometidos a estudio anatómo-patológico (biopsia pulmonar); varios pacientes requirieron más de una biopsia dadas la dificultad que planteó el diagnóstico y/o la mala evolución clínica, por lo que se contó con un total de 83 biopsias pertenecientes a 45 (73%) hombres y 17 (27%) mujeres con una edad mediana de 9 años (mínimo 0 años y máximo 17 años). Algunas de las características generales y el servicio que solicitó el estudio se presentan en la tabla 1. observando que el servicio que envió la mayoría de los pacientes fue el servicio de oncología ( $p=0.03$ ) principalmente por metástasis pulmonares. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Algunas características de los pacientes sometidos a biopsia pulmonar, servicios tratantes, y concordancia clínico-patológica

	Número pacientes	Concordancia clínico-patológica		<i>p</i>
		Sí	No	
<b>No. de pacientes</b>	62	48	14	
<b>Edad (años)</b>	9 (0-17)	9.5 (0-17)	6 (1-15)	0.34
<b>Sexo</b>				
Masculino	45	37 (82)	8 (18)	0.18
Femenino	17	11 (65)	6 (35)	0.18
<b>Servicio tratante</b>				
Oncología	35	31 (89)	4 (11)	0.03
Neumología	14	11 (79)	3 (21)	1
Infectología	6	3 (50)	3 (50)	0.12
Cirugía	3	2 (67)	1 (33)	0.54
Otros*	2	0	2	0.05
Pediatria	1	0 (0)	1 (100)	0.23
Nefrología	1	1 (100)	0 (0)	1

\*Otros: Neonatología, hematología.

Los datos corresponden a mediana (mínimo-máximo) o a frecuencias (%).

La indicación de la biopsia fue por duda diagnóstica en 58 casos, de éstos; en 44 pacientes (76%) hubo concordancia clínico-patológica mientras que en 14 pacientes (24%) no la hubo. La segunda indicación fue mala evolución en 22 casos; en 17 (77%) hubo correlación clínico - patológica y en 5 casos (23%) no la hubo. La indicación de falta de respuesta al tratamiento ocurrió en 19 casos de los cuales en 14 (74%) hubo correlación clínico-patológica y 5 (26%) no la tuvieron. Cabe mencionar que más de un paciente presentó más de una indicación de la realización de la biopsia pulmonar, es decir; en más de un paciente además de existir duda diagnóstica, también fue la inadecuada o falta de respuesta al tratamiento así como la mala evolución clínica, bioquímica o radiológica lo que motivaron la indicación del procedimiento o bien existió más de una indicación del mismo.

El abordaje quirúrgico mediante el cual se realizó el procedimiento fue a través de toracotomía en 51 casos, toracoscopia en 11 casos.

El tejido pulmonar biopsiado provino principalmente del lóbulo superior derecho, 32 casos de los cuales 26 pacientes (81.3%) tuvieron una correlación clínico-patológica global y en 6 casos (18.7%) no la hubo. Se biopsió también el lóbulo medio en 20 casos con una correlación clínica-patológica en 16 (80%) de los mismos y en 4 casos (20%) no se encontró dicha correlación, así mismo se biopsió el lóbulo inferior derecho en 16 casos de los cuales en 13 (81.3%) hubo correlación clínico patológica. El lóbulo superior izquierdo se analizó en 10 casos. Otras de las estructuras analizadas en la biopsia pulmonar fueron pleura, vaso y ganglios. En ningún caso se observó una  $p$  significativa. (Tabla 2).

**Tabla 2.** Indicación de la biopsia y algunas características del procedimiento.

<b>Concordancia clínico-patológica (n=83)</b>				
	<b>Número</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>p</b>
<b>Indicación de la biopsia</b>				
Duda diagnóstica	58	44 (76)	14 (24)	1
Mala evolución	22	17 (77)	5 (23)	1
Falta de respuesta	19	14 (74)	5 (26)	0.77
<b>Abordaje quirúrgico</b>				
Toracotomía	51	42 (82)	9 (18)	0.1
Toracoscopia	11	6 (55)	5 (45)	0.1
<b>Tejido pulmonar biopsiado</b>				
LSD	32	26 (81.3)	6 (18.7)	1
LM	20	16 (80)	4 (20)	1
Pleura	20	16 (80)	4 (20)	1
LID	16	13 (81.3)	3 (18.7)	1
LII	14	11 (78.6)	3 (21.4)	1
LSI	10	7 (70)	3 (30)	0.41
Ganglio	4	3 (75)	1 (25)	1
Vaso	2	2 (100)	0 (0)	1

LSD: Lóbulo superior derecho, LM: Lóbulo medio, LID: Lóbulo inferior derecho, LSI: Lóbulo superior izquierdo, LLI: Lóbulo inferior izquierdo. Los datos corresponden a frecuencias (%).

Las complicaciones observadas en relación al procedimiento de biopsia pulmonar fueron sangrado en 10 de los procedimientos (16.1%), seguido de enfisema y neumotórax en 3 pacientes (4.8%), infección en 1 paciente (1.6%) y en el resto de los casos que fueron la mayoría; no hubo presencia de complicaciones.

En relación a la evolución del padecimiento se observó en un rango de 15 a 730 días una mediana de 53.5 días y los que tuvieron una correlación clínica-patológica en el mismo rango la mediana fue de 59 días y en los casos en los que

no hubo correlación la mediana fue de 44 días de evolución del padecimiento que motivó la biopsia pulmonar.

Los diagnósticos emitidos previo a las realización del procedimiento de biopsia pulmonar así como los patológicos se clasificaron en grupos; tumoral, infeccioso, inflamatorio, intersticial y misceláneas. En relación al diagnóstico patológico en la biopsia pulmonar se observó en el grupo de la patología tumoral (metástasis de osteosarcoma, metástasis de hepatoblastoma, metástasis de nefroblastoma, histiocitosis, metástasis de sarcoma de Ewing, metástasis de tumor testicular) que en 36 de todos los casos con estos diagnósticos; en 31 (86.1%) correlacionaron con el diagnóstico clínico ( $p=0.00015$ ) y un índice de Kappa de 0.8054. En el grupo de patologías con diagnóstico patológico de infecciosas, se incluyeron (tuberculosis pulmonar, tuberculosis miliar, neumonía abscedada, histoplasmosis) con un total de 16 casos de los cuales 11 (68.8%) tuvieron correlación con el diagnóstico clínico y 5 casos (31.3%) no la tuvieron ( $p=7.48$ ) y un índice de Kappa de 0.5788. En el grupo de las patologías inflamatorias los diagnósticos establecidos fueron atelectasia, cicatriz pulmonar, cambios postquimioterapia, sobredistensión alveolar, pleuritis crónica leve en 7 casos (100%) de los cuales ninguno presentó correlación con el diagnóstico clínico emitido previo ( $p=0.00001$ ) e índice de Kappa de 0.

En el grupo de intersticiales (enfisema intersticial, glucogenosis intersticial pulmonar, sarcoidosis, neumonía intersticial inespecífica, neumonía intersticial aguda) fueron 6 casos y todos tuvieron relación con el diagnóstico clínico emitido ( $p=0.32$ ) e índice de Kappa de 0.77.

En el grupo que corresponde a las misceláneas referente al diagnóstico de análisis patológico de la biopsia pulmonar se incluyó un caso de linfangiomatosis pulmonar y pleural que no se sospechó clínicamente de manera inicial ( $p=0.22$ ) e índice de Kappa de -0.0163.

Cabe destacar que en el grupo que corresponde a la patología tumoral el diagnóstico más frecuente fue metástasis pulmonares (de tumores primarios como; nefroblastoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, histiocitosis, hepatoblastoma, tumor germinal testicular). A este grupo correspondieron 36

casos, de los cuales 31 tuvieron correlación con el diagnóstico patológico emitido y los 5 restantes no la tuvieron. Esto significa que de los 36 casos que se sospechó patología metastásica pulmonar en 31 casos (86.1%) se emitió dicho diagnóstico ( $p= 0.07$ ).

Dentro de grupo de enfermedades infecciosas (tuberculosis pulmonar, tuberculosis ganglionar, tuberculosis miliar, neumonía grave por influenza A, choque séptico) fueron 16 casos, de los cuales 11 (68.8%) tuvieron correlación clínico-patológica y 5 casos (31.3%) en los que esta no existió ( $p=0.49$ ). El diagnóstico de causa inflamatoria no se emitió previo a la biopsia en ninguno de los casos. En el grupo de intersticiales (neumopatía intersticial, proteinosis alveolar, enfisema intersticial) 9 fueron los casos en los que se emitió un diagnóstico clínico antes de la biopsia de ellos 6 casos (66.7%) tuvieron correlación clínico-patológica y 3 casos (33.3%) no la hubo ( $p=0.41$ ). En el grupo de misceláneas se incluyó un caso con diagnóstico de fibrosis quística antes del procedimiento de biopsia que no presentó correlación patológica ( $p=0.23$ ).

**Tabla 3.** Evolución del padecimiento y diagnósticos emitidos.

	Concordancia clínico-patológica			
	Todos	Sí	No	<i>p</i>
Evolución del padecimiento en días	53.5 (15 - 730)	59 (15-730)	44 (20-378)	0.59
Diagnóstico clínico previo a la biopsia				
Tumoral	36 (58)	31 (86.1)	5 (13.9)	0.07
Infeccioso	16 (25.8)	11 (68.8)	5 (31.3)	0.49
Intersticial	9 (14.5)	6 (66.7)	3 (33.3)	0.41
Misceláneas	1 (1.6)	0 (0)	1 (100)	0.23
Inflamatoria	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
Diagnóstico anatomopatológico en la biopsia				
Tumoral	32 (51.6)	31 (96.9)	1 (3.1)	0.00015
Infeccioso	16 (25.8)	11 (68.8)	5 (31.3)	0.48795
Inflamatorio	7 (11.2)	0 (0)	7 (100)	0.00001
Intersticial	6 (9.6)	6 (100)	0 (0)	0.32201
Misceláneas	1 (1.6)	0 (0)	1 (100)	0.22581

Los datos corresponden a mediana (mínimo-máximo) o a frecuencias (%).

**Tabla 4.** Concordancia entre los diagnósticos clínico y anatomopatológico según el índice de Kappa para cada grupo diagnóstico.

	Celdas en la tabla de 2x2				Kappa
	a	b	c	d	
Diagnóstico anatomopatológico en la biopsia					
Tumoral	31	5	1	25	0.81
Infecioso	11	5	5	41	0.58
Inflamatorio	0	0	7	55	0
Intersticial	6	3	0	53	0.77
Misceláneas	0	1	11	60	-0.02

Los datos corresponden al número de pacientes que hubo en cada una de las cuatro posibles asociaciones entre los diagnósticos clínico y anatomopatológico, según la siguiente tabla de 2x2:

		Dx anatomopatológico	
		Sí	No
Dx clínico	Sí	a	b
	No	c	d

Después de conocer el resultado anatomopatológico de la biopsia pulmonar se emitieron varios cambios en relación a la conducta diagnóstica y terapéutica.

Cambios en el diagnóstico o en la conducta diagnóstica ocurrieron en 55 casos como dejar de buscar otras causas en el protocolo de diagnóstico clínico, bioquímico o de estudios de gabinete.

Estos cambios dieron sustento a los cambios en la conducta terapéutica; en 16 casos (25.8%) se inició la administración de quimioterapia (bleomicina, vincristina, daunorrubicina, metotrexate, bifosfamida, arabinósido C), en 11 casos (17.7%) se iniciaron antifímicos por el diagnóstico patológico de tuberculosis pulmonar (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol), en 9 casos (14.5%) no se realizó ninguna intervención médica, se suspendió quimioterapia en 6 de los casos (9.6%), en 5 casos (8%) se iniciaron antibióticos por diagnóstico patológico de neumonía (meropenem, imipenem, vancomicina, linezolid, piperazilina-tazobactam, ciprofloxacino), en 3 casos (3.8%) se inició esteroide por diagnóstico de neumonía intersticial (prednisona, metilprednisona); en 3 de los casos (4.8%) se suspendió en manejo con esteroides; se suspendieron antibióticos en 3 casos (4.8%), en 2 casos (3.2%) se iniciaron antifúngicos por diagnóstico patológico de

histoplasmosis (anfotericina B), se inició radioterapia en 1 de los casos (1.6%), se suspendieron antifímicos en 1 (1.6%) y se logró el destete ventilatorio en 1 caso (1.6%). En 7 casos (11%) se aplicaron otras intervenciones médicas que incluyeron gammaglobulina IV, filgrastim, tratamiento profiláctico con trimetoprima, tratamiento profiláctico con fluconazol, inicio de alfa-dornasa, esteroide inhalado, uso de beta dos agonista de corta acción.

**Tabla 5.** Cambios en la conducta diagnóstica y terapéutica después de conocer el resultado de la biopsia.

<b>Cambios en la conducta diagnóstica</b>	
Si	55 (89)
No	7 (11)
<b>Cambios en la conducta terapéutica</b>	
Quimioterapia	16 (25.8)
Indicación de antifímicos	11 (17.7)
Ninguna intervención	9 (14.5)
Suspensión de quimioterapia	6 (9.6)
Indicación de antibióticos	5 (8)
Indicación de esteroides	3 (4.8)
Suspensión de antibióticos	3 (4.8)
Suspensión de esteroides	3 (4.8)
Indicación de antifúngicos	2 (3.2)
Suspensión de antifímicos	1 (1.6)
Radioterapia	1 (1.6)
Destete ventilatorio	1 (1.6)
Otros	7 (11)

Los datos corresponden a frecuencias (%).



## DISCUSIÓN

De acuerdo a lo mencionado en la literatura la biopsia pulmonar es una decisión tardía en el proceso diagnóstico de las enfermedades con afectación pulmonar que se efectúa al final de una secuencia de decisiones y recursos diagnósticos. <sup>(2)</sup>

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar la correlación clínico-patológica de las biopsias pulmonares realizadas en esta unidad de tercer nivel en los últimos 5 años encontrando que de 62 pacientes y un total de biopsias de 83; el grupo de enfermedades neoplásicas con metástasis pulmonares son en las que se observó la mayor correlación; tanto si se sospechó de dichas lesiones secundarias a un tumor primario ajeno al pulmón o bien que el resultado del análisis de patología tuviera correlación con el diagnóstico clínico.

La mayoría de los casos de patologías pulmonares se pueden diagnosticar por medio de métodos no invasivos o mínimamente invasivos. Entre los métodos usuales se encuentran el lavado broncoalveolar, el cepillado bronquial y la biopsia transbronquial, en el caso de nuestro estudio las biopsias fueron realizadas mediante toracotomía y toracosopia pues representaron un pequeño grupo de pacientes en el que el diagnóstico de la patología pulmonar con síntomas respiratorios persistentes y con mala evolución no fue posible realizarlo mediante estos los métodos convencionales descritos y fue necesario la realización de una biopsia pulmonar abierta. <sup>(3)</sup>

Llama la atención que no hay reporte de biopsias transbronquiales en los reportes de patología, debido a las características clínicas, patología crónica y mala evolución de los pacientes y también pudo influir el tamaño del broncoscopio en el que no es posible introducir una pinza de biopsia a través del canal de trabajo para su realización si esta no corresponde a un diámetro de menos de 2mm o bien que el canal de trabajo corresponda a más de 1.2 mm y en el caso de los pacientes que fueron biopsiados un paciente de más de 16 años en los que se hizo la biopsia transbronquial el material no fue suficiente para su interpretación.

La decisión para indicar la realización de este procedimiento fue en pacientes con dificultad para llegar a un diagnóstico y se basó en la probabilidad de que dicho procedimiento pudiera otorgar información o bien un diagnóstico específico ya que

en la literatura se ha reportado hasta de un 98% dependiendo de la patología y en los casos de nuestro hospital que se sometieron a la biopsia pulmonar existió correlación clínico-patológica en 82% de todos los grupos de patologías estudiadas y esto en definitiva conllevó a cambios a favor en el manejo y tratamiento de los pacientes y en muchos casos permitió la suspensión de tratamientos o medidas que no otorgaban ningún beneficio al paciente e incluso pudieron ser perjudiciales.

En los pacientes con síntomas respiratorios crónicos o neumopatía crónica con evolución tórpida tratados en esta unidad en el período de estudio referido la biopsia pulmonar fue útil para determinar el territorio estructural o anatómico en el que se encontraba localizado el daño y esta información permitió determinar si la afectación fue endógena o exógena y así se llegó al diagnóstico definitivo; tal como se ha mencionado en la literatura.<sup>(3) (15)</sup>

En nuestro estudio se agruparon las patologías en tumorales, infecciosas, inflamatorias e intersticiales por ser estas las que predominaron como sospecha clínica y en los diagnósticos patológicos emitidos.

De acuerdo a lo anterior se observó que dentro del grupo de patología tumoral específicamente metástasis pulmonares como diagnóstico clínico emitido se corroboró el mismo en estudios de muestras de anatomía patológica en 97% de los casos y este grupo fue el que alcanzó la mayor correlación clínico-patológica. Cabe mencionar sin embargo que en éste grupo la decisión de la realización de la biopsia pulmonar no es sólo diagnóstica; si no también terapéutica y es importante considerar que los pacientes conocidos con enfermedad tumoral en donde el pulmón no es el sitio primario y existe la sospecha de metástasis no siempre es indicativo de biopsia ya que la posibilidad de que existan metástasis pulmonares es muy alta cuando existen las características clínicas y radiológicas que lo sustentan; por lo tanto es cuando el realizar la biopsia pulmonar tiene un valor terapéutico primordialmente; es por lo anterior que consideramos que debe existir amplia comunicación entre el clínico, el cirujano y el patólogo que interpretará la muestra para así evitar errores diagnósticos y procedimientos invasivos innecesarios. El siguiente grupo corresponde a la patología infecciosa en donde se

alcanzó una correlación clínico-patológica de 69% y esto puede explicarse a que probablemente se sobreestimó el diagnóstico clínico de infección previo a la biopsia y esta demostró otras causas no infecciosas.

Un tercer grupo correspondió a la patología inflamatoria en el que no existió correlación ya que no se sospechó clínicamente. Otro grupo analizado fue el de la patología intersticial en el que la correlación fue de 100%. En el grupo de las misceláneas se incluyó un paciente con linfangiomatosis pleural y pulmonar en el que tampoco hubo correlación clínica-patológica pues el diagnóstico no se sospechó clínicamente al inicio del padecimiento y el diagnóstico definitivo fue a través del resultado de patología en una tercer biopsia por lo que consideramos que la experiencia del patólogo evidentemente es otro de los factores que se deben tomar en cuenta en la interpretación de las biopsias pulmonares.

El tiempo de evolución del padecimiento de los pacientes sometidos a la biopsia pulmonar tuvo una mediana de 53.5 días, lo cual pudo haber influido en los resultados en relación a si el diagnóstico se estableció de manera temprana o bien el daño pulmonar crónico fue un factor en contra para observar algún cambio posterior a la terapéutica específica empleada.

Las indicaciones de la biopsia pulmonar en nuestros pacientes fue por duda diagnóstica, falta de respuesta al tratamiento e inadecuada evolución y aquí los porcentajes se sobreponen ya que en la mayoría de los casos las tres causas motivaron la realización del procedimiento.

El hecho de haber realizado la biopsia pulmonar produjo cambios en la conducta terapéutica en el 94% de los pacientes en los que existió correlación clínico-patológica del grupo de pacientes con metástasis pulmonares agrupados en patología tumoral pues en estos se continuó o inicio la quimioterapia según el tiempo de diagnóstico de las mismas en base al estadio de la tumoración de base o etapa de tratamiento. En el grupo de la patología infecciosa se decidió el inicio de antifúngicos en el 50% de los casos que correlacionaron con histoplasmosis pulmonar, inicio de antiparasitarios en el 73% de los pacientes que correlacionaron con tuberculosis pulmonar y el inicio de antibióticos en el 60% de los casos que

correlacionaron con neumonía. Así mismo se suspendieron medidas innecesarias instauradas y en los que el diagnóstico patológico no se correlacionó.

Las complicaciones asociadas al procedimiento son mínimas cuando la biopsia es realizada por personal capacitado y experto pero esto puede variar dependiendo del estado clínico del paciente así como del daño pulmonar instaurado al momento de la realización de la biopsia pulmonar <sup>(2,3,4)</sup> en nuestro estudio se observó la presencia de sangrado mínimo en 9 casos (10.8%) de las 83 biopsias realizadas, y solo en 1 caso (1.2%) hubo presencia de sangrado importante, neumotórax en 3 casos (3.6%) que resolvieron con la colocación de sello pleural, 1 caso (1.2%) de infección del sitio de la herida quirúrgica y enfisema en 3 casos (3.6%) por lo que esto hace que los beneficios fueron mayores que los riesgos al realizar el procedimiento cuando está debidamente indicado.

De acuerdo a lo anteriormente descrito este estudio ha servido para corroborar la importancia de realizar la biopsia pulmonar en pacientes con síntomas respiratorios crónicos o bien cuya evolución clínica o radiológica no es la esperada ya que esta es determinante en la decisión terapéutica y en la mayoría de los casos refuerza el diagnóstico clínico o aclaran dudas que pueden cambiar el pronóstico de los pacientes.

Además y considerando que no existen estudios de correlación clínico-patológica en niños; este estudio es clave para continuar estudiando los factores que podrían intervenir en la mejora del análisis de las biopsias pulmonares y así contribuir a evitar errores diagnósticos ya que consideramos que la comunicación y sesiones médicas conjuntas previas a la decisión de realizar una biopsia pulmonar entre los médicos que llevan el caso del paciente, radiólogos, cirujanos, médicos patólogos sea adecuada y que el procesamiento y conservación de la muestra sea parte del protocolo de estudio del paciente para así optimizar al máximo el tejido y evitar errores innecesarios que podrían conducir a un falso diagnóstico.

## CONCLUSIONES

- Existió una buena correlación entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico anatomopatológico de las biopsias pulmonares que fueron realizadas en este hospital en un período de 5 años con un índice de Kappa de 0.57 a 0.80; siendo mayor en el grupo de patología tumoral (metástasis pulmonares) y al hacer el análisis del grupo de patología inflamatoria y las intersticiales la concordancia fue mala; 0 y -0.16, respectivamente.
- Las indicaciones para la realización de la biopsia pulmonar fueron; duda diagnóstica en el 76% de los casos en los que hubo correlación clínico-patológica, falta de respuesta al tratamiento en 74% de los casos que igualmente se correlacionaron y mala evolución clínica y radiológica en 77% de los casos que correlacionaron, sin embargo en la mayoría de los casos existió más de una indicación para realizar el procedimiento; de tal forma que los porcentajes se superponen.
- Las patologías clínicas que indicaron la biopsia fueron agrupadas en 5 rubros; *tumoral* (metástasis pulmonares), *infecciosa* (tuberculosis pulmonar, tuberculosis miliar, histoplasmosis, neumonía abscedada), *inflamatoria* (atelectasia, cicatriz pulmonar, cambios postquimioterapia, sobredistensión alveolar, pleuritis crónica leve), *intersticial* (enfisema intersticial, glucogenosis intersticial pulmonar, sarcoidosis, neumonía intersticial inespecífica, neumonía intersticial aguda), *miscelánneas* (1 caso de linfangiomatosis pleural y pulmonar).
- El abordaje mediante el cual se realizaron las biopsias pulmonares fue mediante toracotomía en 82% de los casos en los que hubo correlación clínico-patológica y por medio de toracosopia en el 18% de los casos. No hay reporte de biopsias transbronquiales de acuerdo a la evolución clínica que los pacientes presentaron y dada la dificultad para realizarla en pacientes pediá

- El tipo de tejido analizado que con más frecuencia se biopsió fue el lóbulo superior derecho (LSD) con 81% de los casos en los que hubo correlación clínico-patológica, sin embargo el sitio biopsiado no mostró resultados estadísticamente significativos relacionados con la correlación.
- El resultado de la biopsia determinó un cambio en la conducta diagnóstica en el 82% de los casos en los que hubo correlación clínico-patológica y un cambio en la conducta terapéutica en el 94% de los casos con correlación clínico-patológica en el grupo de patología tumoral (metástasis pulmonares) en lo que respecta a la quimioterapia; ya que en éste grupo es donde hubo la mayor concordancia.
- Las complicaciones fueron mínimas; sangrado mínimo en 9 paciente, sangrado grave en 1 paciente, 3 casos de neumotórax y enfisema y 1 caso de infección de la herida quirúrgica, en el resto de los casos no hubo complicaciones.
- Lo anterior hace de la biopsia pulmonar un procedimiento necesario para establecer el diagnóstico en las patologías pulmonares complejas y con inadecuada evolución clínica y radiológica y conocer la correlación clínica-patológica de las biopsias realizadas en nuestro hospital hace de ésta una herramienta válida y confiable para llegar al diagnóstico de manera temprana y así intervenir favorablemente en el curso de la enfermedad de los pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pérez FL&GLA. Guía para estudio del niño "neumópata crónico" Análisis de 273 casos consecutivos. *Acta Pediátrica Mex.* 1988; 9: p. 119-26.
2. Richmond E&RR. Biopsia pulmonar en niños. *Acta Pediátrica Costarricense de Pediatría.* 1998; 12: p. 21–23.
3. López Corella E. Biopsia pulmonar abierta. *Acta Pediatr Mex.* 2010; 31(5): p. 248-258.
4. Hime JN,ZY,FD,SH,PA&DM. Childhood interstitial lung disease: A systematic review. *Pediatric pulmonology.* 2015; 50: p. 1383–1392.
5. Villa AJRM. Diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial en la infancia. *An Esp Pediatr.* 2001; 54: p. 9–13.
6. Kurland G,DRR,HJS,YLR,BAS,&CRG. An official american thoracic society clinical practice guideline: classification, evaluation and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: p. 376–394.
7. Naiditch AJ,BAK&RHD. The utility of surgical lung biopsy in immunocompromised children. *The Journal of Pediatrics.* 2013; 162: p. 133–6.
8. Lee YC,CTW,HHH,PMH&YLC. Surgical lung biopsy for diffuse pulmonary disease: Experience of 196 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2005; 129: p. 984–90.
9. Salcedo PA,SJS,LSC&RCJ. Protocolo de actuación en las enfermedades pulmonares intersticiales en la infancia. *Salud(i)Ciencia.* 2015; 21: p. 171-176.
10. Lengua RA dl. Definición: Correlación. In *Asociación de Academias de la Lengua Española.*; 2014. p. 23.
11. Arnaud W. Thille AEPFSJMR. Comparison of the Berlin Definition for Acute Respiratory Distress Syndrome with Autopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr; 187(7).
12. Canzian M,SA,TM,BCS&CVL. Correlation between surgical lung biopsy and autopsy findings and clinical data in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Clinic Siences.* 2006; 5: p. 425-32.
13. Andres Esteban MP, Pilar Fernández-Segoviano MP, Frutos-Vivar F. Comparison of Clinical Criteria for the Acute Respiratory Distress Syndrome with Autopsy Findings. *Ann Intern Med.* 2004 Sep; 141(6).
14. Oscar Peñuelas JAAFFVAE. Pathology of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Clinical–Pathological Correlation. *Clin Chest Med.* 2006 Jul; 27(3).
15. Matar SNDK. The efficacy of open lung biopsy. *Ausr. N.Z. J. Surg.* 1997 Oct; 67.
16. Guerin C,BF,LV,DS,SA,&YH. Open lung biopsy in nonresolving ARDS frequently identifies diffuse alveolar damage regardless of the severity stage and may have implications for patient management. *Intensive Care Med.* 2015; 41: p. 222–230.
17. Kao KC,TYH,WYK,CNH,HMJ&HSF. Open lung biopsy in early-stage acute respiratory distress syndrome. *Critical Care.* 2006; 10(4): p. 1-8.
18. Almotairi A,BS&SJ. The role of open lung biopsy in critically III patients with hypoxic respiratory failure: A retrospective cohort study. *Canadian Respiratory Journal.* 2016; 10: p. 1-8.
19. Temes RT JNANCRDHJW. The lingula is an appropriate site for lung biopsy. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69(4): p. 1016-8.

## ANEXOS



ANEXO 1  
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA  
INFORME DE ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO Y CITOLOGIA



ESTUDIO PQ \_\_\_\_\_  
Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Afiliación: \_\_\_\_\_  
Sexo: \_\_\_\_\_ Cama: \_\_\_\_\_ CE: \_\_\_\_\_  
Solicitud Dr. (a): \_\_\_\_\_ Servicio: \_\_\_\_\_  
Biopsia Directa: \_\_\_\_\_ Revisión: \_\_\_\_\_ Fecha Recepción: \_\_\_\_\_  
Transoperatorio: \_\_\_\_\_ BAAD: \_\_\_\_\_ Pieza: \_\_\_\_\_  
Otros: \_\_\_\_\_ Frotis: \_\_\_\_\_ Líquido: \_\_\_\_\_  
Registros anteriores: \_\_\_\_\_

---

### DATOS CLINICOS

---

### DESCRIPCION MACROSCOPICA

---

### DESCRIPCION MICROSCOPICA

---

### DIAGNOSTICO

Fecha de Entrega: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Patólogo responsable





ANEXO2  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN S XXI

HOJA DERECCOLECCIÓN DE DATOS  
BIOPSIA PULMONAR

NOMBRE PACIENTE: \_\_\_\_\_

AFILIACION: \_\_\_\_\_

EDAD AL MOMENTO DE LA BIOPSIA: \_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO CLINICO: \_\_\_\_\_

INDICACION DE LA BIOPSIA:

1. Diagnóstico: \_\_\_\_\_
2. Falta de respuesta a tratamiento: \_\_\_\_\_
3. Mala evolución: \_\_\_\_\_

TIEMPO DE EVOLUCION: \_\_\_\_\_

ABORDAJE QUIRURGICO:

1. Abierta: \_\_\_\_\_
2. Toracoscopia: \_\_\_\_\_
3. Tranbronquial: \_\_\_\_\_
4. Transtorácica: \_\_\_\_\_

TEJIDO PULMONAR BIOPSIADO:

1. Lóbulo superior derecho: \_\_\_\_
2. Lóbulo medio: \_\_\_\_
3. Lóbulo inferior derecho: \_\_\_\_
4. Lóbulo superior izquierdo: \_\_\_\_
5. Lóbulo inferior izquierdo: \_\_\_\_
6. Pleura: \_\_\_\_\_
7. Bronquio : \_\_\_\_\_
8. Vaso: \_\_\_\_\_
9. Ganglio \_\_\_\_\_

COMPLICACIONES:

1. Sangrado: \_\_\_\_\_
2. Neumotórax: \_\_\_\_\_
3. Infección: \_\_\_\_\_
4. Enfisema subcutáneo: \_\_\_\_\_
5. Ninguna: \_\_\_\_\_

HALLAZGOS PATOLÓGICOS:

DIAGNOSTICO CLÍNICO PRINCIPAL:

---

DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO:

---

CORRELACION CLINICA-PATOLÓGICA:

1.Si: \_\_\_\_\_

2.No: \_\_\_\_\_

CAMBIO EN LA CONDUCTA DIAGNOSTICA:

1.Si: \_\_\_\_\_

2.No: \_\_\_\_\_

CAMBIO EN LA CONDUCTA TERAPEÚTICA:

1. Destete ventilatorio: \_\_\_\_\_

2. Indicación de esteroides: \_\_\_\_\_

3. Indicación de antibióticos: \_\_\_\_\_

4. Indicación de antifímicos: \_\_\_\_\_

5. Indicación de antifúngicos: \_\_\_\_\_

6. Indicación de quimioterapia: \_\_\_\_\_

7. Indicación de radioterapia: \_\_\_\_\_

8.Suspensión de esteroides: \_\_\_\_\_

9.Suspensión de antibióticos: \_\_\_\_\_

10. Suspensión de antifímicos: \_\_\_\_\_

11. Suspensión de antifúngicos: \_\_\_\_\_

12. Suspensión de quimioterapia: \_\_\_\_\_

13. Suspensión de radioterapia: \_\_\_\_\_

14.Ninguna: \_\_\_\_\_

15.Otros: \_\_\_\_\_